

# Construction d'allégations

Véronique BRAESCO

« Aliments fonctionnels: fondements scientifiques et  
opportunités pour le secteur agro-alimentaire »  
CIHEAM-Zaragoza- 3 au 7 avril 2006



L'objectif est de mettre sur le marché  
un **produit** vecteur d'une **allégation**

## **Allégation justifiée**

Réglementairement

Scientifiquement

accessibilité

## **Couple « allégation-produit »**

Attractif pour le consommateur

Rentable pour l'entreprise

attractivité



L'objectif est de mettre sur le marché un **produit** vecteur d'une **allégation**

### **Allégation justifiée**

Réglementairement  
Scientifiquement

Communauté scientifico-réglementaire  
(inter) nationale

**accessibilité**

### **Couple « allégation-produit »**

Attractif pour le consommateur  
Rentable pour l'entreprise

**attractivité**



Consommateur (Grand Public et associations)  
Décideurs dans l'entreprise

## Une démarche en deux étapes

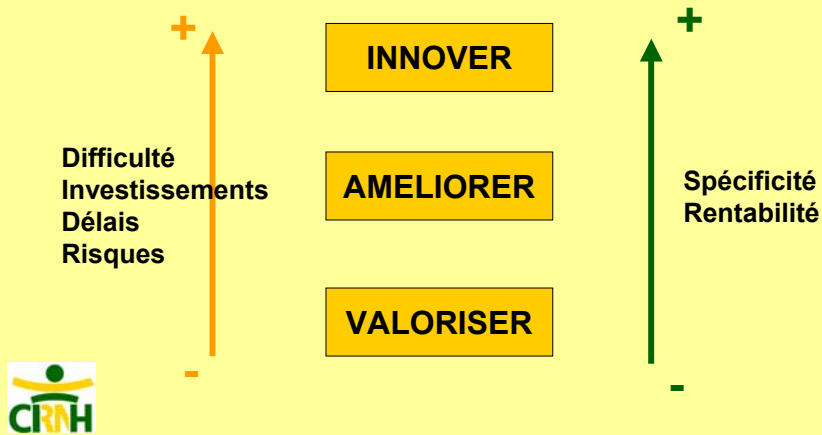
*Une réflexion en termes  
de stratégie et  
d'organisation*



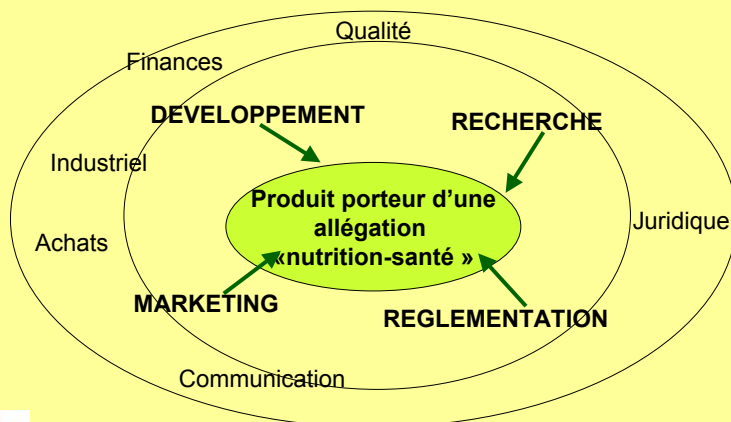
*Un travail méthodique  
d'élaboration du produit,  
de son dossier scientifique  
et de sa communication*

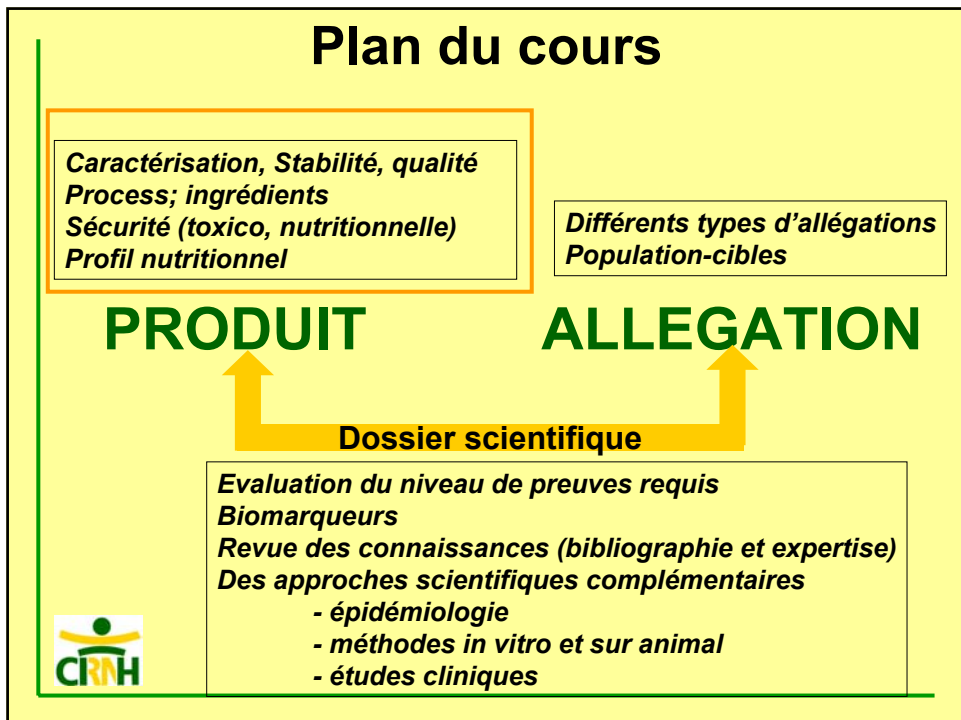
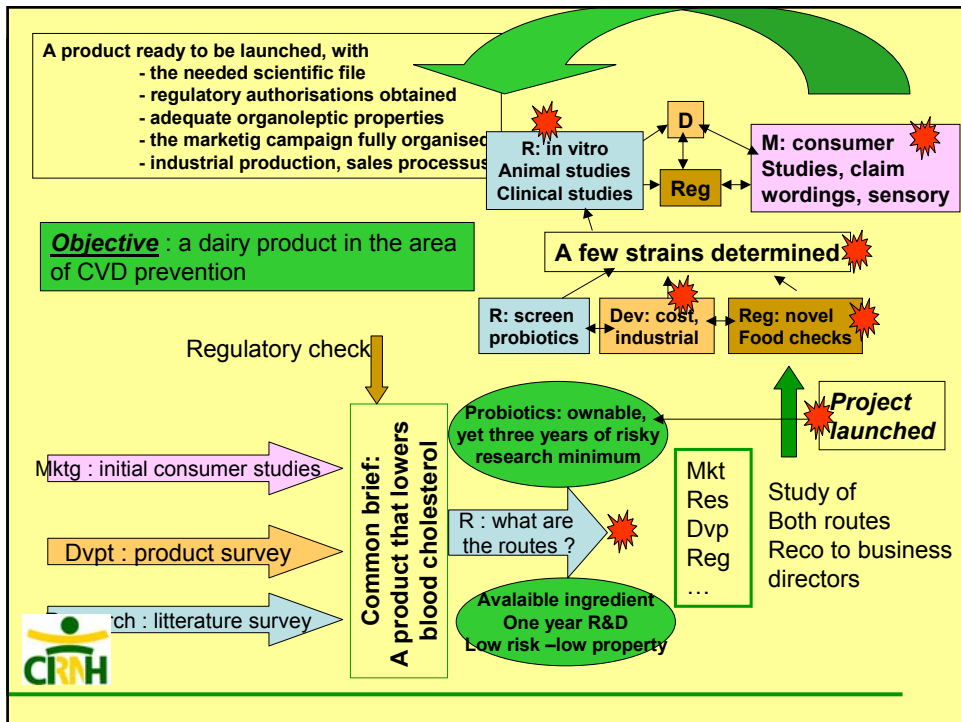


## Quel est le niveau d'action souhaité ?



***La démarche « nutrition-santé » doit associer (presque toutes) les différentes fonctions de l'entreprise***





# Caractérisation du produit vecteur de l'allégation

- **Sur le plan nutritionnel (quantitatif)**
  - Indispensable pour les nutriments/ingrédients sur lesquels porte l'allégation
  - Souhaitable pour les autres nutriments importants
  - Méthodes :
    - Analyse laboratoire sur produit fini (échantillonnage)
    - Utilisation de tables de composition ( tenir compte des effets process)
  - Objectifs : assurer la stabilité de la composition (entre lots de fabrication et dans le temps) et l'adéquation de l'allégation à la réalité



Suivi des vitamines et minéraux du produit

Suivi précis des fibres du produit

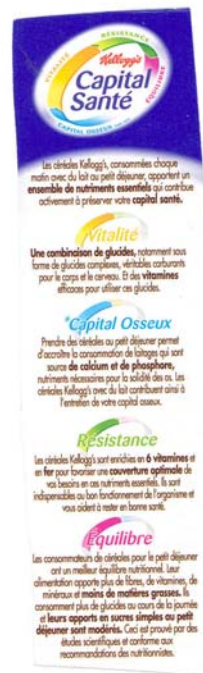


TABLE DE COMPOSITION (EXTRAIT)  
VALEURS NUTRITIONNELLES MOYENNES POUR 100 G DE SAUCE TOMATE

|                                                                                   |                     | COMPOSITION<br>GÉNÉRIQUE<br>D'APRÈS<br>RÉGAL | ESTIMATION<br>PAR CALCUL<br>D'APRÈS<br>RÉGAL | ESTIMATION<br>PAR CALCUL<br>D'APRÈS<br>USDA | COMPOSITION<br>ANALYTIQUE* |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|
|  |                     |                                              |                                              |                                             |                            |
| g                                                                                 | Fibres alimentaires | 1,9                                          | 0,90                                         | 0,95                                        | 1,92                       |
| µg                                                                                | β-carotène          | 1 000                                        | 285                                          | 334                                         | 978                        |
| mg                                                                                | Vitamine C          | 11,0                                         | 12,3                                         | 13,5                                        | 0                          |
| mg                                                                                | Sodium              | 540,0                                        | 207,0                                        | 128,7                                       | 234,2                      |
| mg                                                                                | Fer                 | 1,4                                          | 0,70                                         | 0,50                                        | 1,06                       |

\* sur la base de résultats analytiques réels compilés

In : Audit Nutritionnel-Guide Pratique. ACTIA 2004

## Caractérisation du produit vecteur de l'allégation (2)

- Sur le plan du process
  - Maîtriser le process permet de maîtriser la composition
    - Ex : ferments lactiques probiotiques
    - Ex: gélatinisation de l'amidon
  - Démarche Assurance Qualité indispensable avec identification de points critiques spécifiques

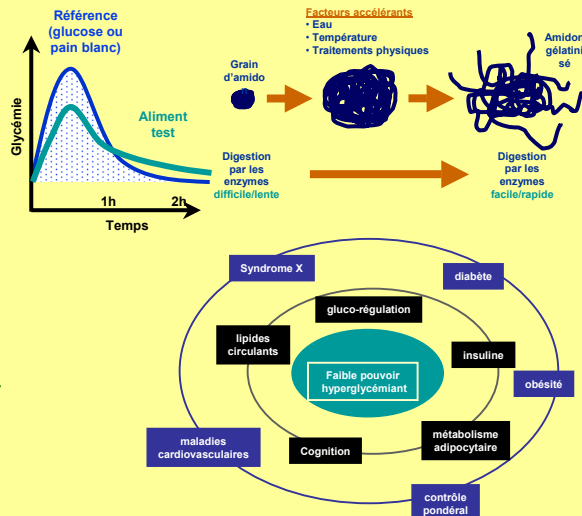
# Contrôler le pouvoir hyperglycémiant par un process adapté

« L'essentiel des aliments glucidiques consommés devrait être riches en fibres et d'index glycémique bas. Les aliments (céréales, légumes et fruits) transformés selon des procédés appropriés sont des choix particulièrement recommandés. »

FAO - OMS, 1997

« Bien que l'IG des aliments ne soit pas un paramètre opérationnel dans la prévention nutritionnelle, il n'en reste pas moins qu'un faible IG est généralement observé ds les fruits, légumes et produits céréaliers complets dont la consommation devrait être encouragée »

AFSSA, 2004



Food processing of cereal foodstuffs combine a variety of physico-chemical conditions that can affect gelatinization of starch and the GI of cereal products

| Process                 | Critical parameters regarding gelatinization of starch |             |             |                     | GI     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------|--------|
|                         | Moisture                                               | Temperature | Baking time | Pressure            |        |
| <b>Bakery</b>           | 40%                                                    | ~210°C      | 20 min      | Ambiant             | High   |
| <b>Crackers</b>         | 10-20%                                                 | ~300°C      | 2-3 min     | Ambian              | Medium |
| <b>Corn Flakes</b>      | 30%                                                    | 130/300°C   | ~60/2 min   | 2 bars              | High   |
| <b>Extruded cereals</b> | 10-30%                                                 | 150°C       | 5 min       | Mechanical shearing | High   |
| <b>Plain cookies</b>    | 5-20%                                                  | 250°C       | 5-10 min    | Ambiant             | Low    |

## Un produit vecteur d'allégation doit être dénué de tout risque sanitaire et toxicologique

- Cahier des charges identique (+) à celui de tout produit alimentaire (sanitaire, produits néoformés)
- Une attention particulière portée aux ingrédients ou nutriments ajoutés
  - limites de sécurité pour vitamines et minéraux
  - « Novel foods » (historique de consommation aux doses concernées)
- Une notion récente et très importante : le risque de déviation du comportement alimentaire



## Le concept de « profil nutritionnel »

- CE- juillet 2003- Proposition de règlement concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires (Articles 13 et 14).
  - *« Il y a lieu de soumettre à certaines restrictions l'utilisation d'allégations en s'appuyant sur le profil nutritionnel des denrées alimentaires. En particulier la teneur en matières grasses totales, graisses saturées, acides gras trans, sucres, sodium ou sel sont cités comme des critères caractérisant le « profil nutritionnel » des produits»*
  - *« ..par exemple l'allégation « faible teneur en matières grasses » ne devrait être autorisée que si le produit ne contient pas de quantités importantes de sucre ou de sel »*
- Plusieurs systèmes de « profilage nutritionnel » des produits alimentaires sont en cours d'élaboration





# Les principes de base de la méthode Nutrimap

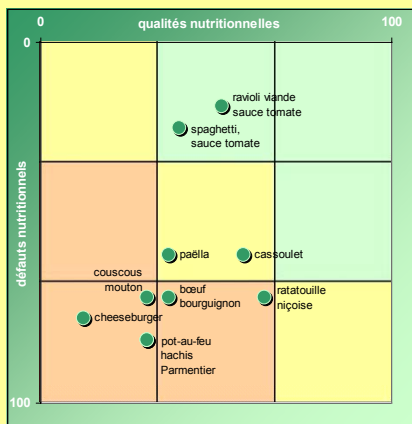
- La qualité nutritionnelle globale d'un produit est définie selon :
  1. La composition nutritionnelle du produit
  2. Le type de consommateur (enfant, adulte, ...),
  3. Les objectifs de santé publique (France, NL, ...) et
  4. La famille de produits (biscuits, PLF, plats préparés, ...)
- A chaque nutriment est associé un score de qualité selon une échelle d'évaluation semi-quantitative unique
- Les différents critères sont pondérés selon la famille de produits et les objectifs de santé publique
- Au final, chaque produit est affecté de deux scores : un score des qualités nutritionnelles et un score des défauts nutritionnels, sans compensation entre eux (pas de note unique).

➤ Les valeurs de références (conso., reco., teneur) sont systématiquement exprimées en g dans 100 kcal de produit



## Famille plats composés

### Nutrimapping



### Détail des résultats

|                              | Quantité lipides | Qualité lipides | Glucides | Sucres | Sodium | Fibres | Minéraux | Vitamines | Total qualités | Total défauts |
|------------------------------|------------------|-----------------|----------|--------|--------|--------|----------|-----------|----------------|---------------|
| cheeseburger McDonald        | -2               | -1              | -2       | 1      | 1      | -1,5   | 0        | 0         | 12             | 76            |
| boeuf bourguignon            | -2               | -0,5            | -2       | 1      | 1      | -1,5   | 2        | 2         | 36             | 71            |
| cassoulet                    | -2               | 1               | -2       | 1      | -1     | 1,5    | 4        | 2         | 58             | 59            |
| couscous mouton              | -2               | -1              | -2       | 1      | -1     | 0      | 4        | 0         | 30             | 71            |
| hachis Parmentier            | -2               | -0,5            | -2       | 1      | -1     | -1,5   | 4        | 0         | 30             | 82            |
| paëlla                       | -2               | 1               | -2       | 1      | -1     | 0      | 2        | 2         | 36             | 59            |
| pot-au-feu                   | -2               | -0,5            | -2       | 1      | -1     | -1,5   | 2        | 2         | 30             | 82            |
| ratatouille niçoise          | -2               | 1               | -2       | -1     | -1     | 1,5    | 4        | 4         | 64             | 71            |
| ravioli viande, sauce tomate | 2                | -0,5            | 0        | 1      | -1     | 1,5    | 4        | 0         | 52             | 18            |
| spaghetti, sauce tomate      | 2                | 1               | 2        | -1     | -1     | 1,5    | 0        | 0         | 39             | 24            |

Source des données de composition : cheeseburger Mac Donald ; autres : Répertoire général des aliments 2<sup>ème</sup> édition (Ciquel, 1995)

### Critères nutritionnels et pondération

| Quantité lipides | Qualité lipides | Glucides | Sucres | Sodium | Fibres | Minéraux | Vitamines |
|------------------|-----------------|----------|--------|--------|--------|----------|-----------|
| 2                | 1               | 2        | 1      | 1      | 1,5    | 2        | 2         |

# Une nouvelle proposition d'étiquetage

## Le sourire nutritionnel®

### Couscous à la Marocaine : valeurs nutritionnelles moyennes pour 100 g

|                          |                    |
|--------------------------|--------------------|
| Energie                  | 144 kcal<br>648 kJ |
| Lipides                  | 7,5 g              |
| dont acides gras saturés | 2,2 g              |
| Glucides                 | 11,2 g             |
| dont sucres simples      | 3,1 g              |
| Fibres                   | 2,1 g              |
| Sodium                   | 350 mg             |

Selon les quantités présentes dans le produit, les apports nutritionnels favorisent une alimentation saine et équilibrée (en vert), la défavorisent (en rouge), ou sont neutres (en jaune).



Plus le produit est proche du sourire, plus il contribue à une alimentation saine et équilibrée.

## Plan du cours

**Caractérisation, Stabilité, qualité Process; ingrédients**  
**Sécurité (toxico, nutritionnelle)**  
**Profil nutritionnel**

**Différents types d'allégations**  
**Population-cibles**

**PRODUIT**

**ALLEGATION**

**Dossier scientifique**

**Evaluation du niveau de preuves requis**  
**Biomarqueurs**  
**Revue des connaissances (bibliographie et expertise)**  
**Des approches scientifiques complémentaires**

- épidémiologie
- méthodes in vitro et sur animal
- études cliniques



# Plan du cours

*Caractérisation, Stabilité, qualité  
Process; ingrédients  
Sécurité (toxico, nutritionnelle)  
Profil nutritionnel*

*Différents types d'allégations  
Population-cibles*

**PRODUIT**

**ALLEGATION**

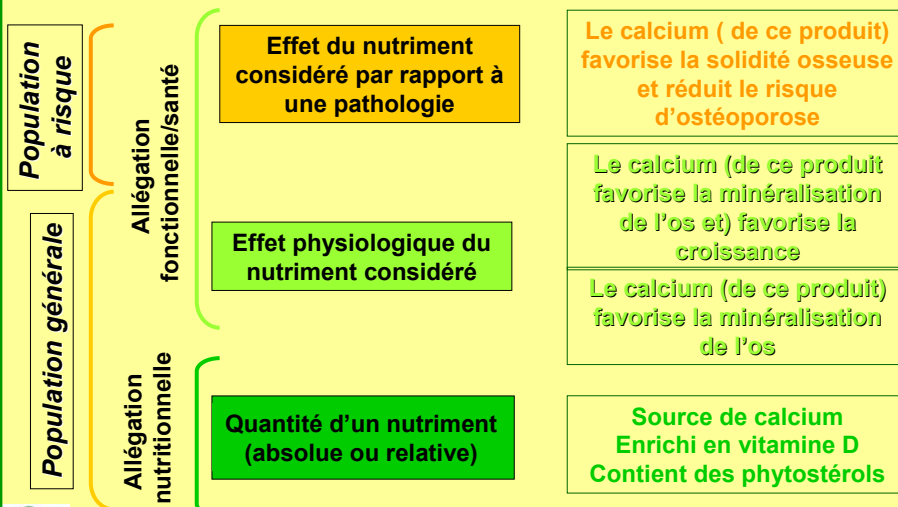
**Dossier scientifique**

*Evaluation du niveau de preuves requis  
Biomarqueurs  
Revue des connaissances (bibliographie et expertise)  
Des approches scientifiques complémentaires*

- épidémiologie
- méthodes *in vitro* et sur animal
- études cliniques



## Classification des allégations nutrition-santé





Source Naturelle de Calcium

7 bonnes actions

Digestion • Flore Intestinale • Ligne • Muscles • Croissance • Os • Plaisir

12 Pots

CRNH

Allégation nutritionnelle



Le saviez-vous? 9 ENFANTS SUR 10 EN FRANCE NE CONSOMMENT PAS ASSEZ DE VITAMINE D

ROLE DE LA VITAMINE D

✓ LE CALCIUM ET LA VITAMINE D sont indispensables pour des os solides.

✓ LA VITAMINE D augmente de 30% l'absorption du calcium par les os.

SOURCES DE LA VITAMINE D

✓ Principalement grâce aux rayons du soleil.

✓ En consommant quotidiennement des oeufs.

25% DES APPORTS JOURNALIERS RECOMMANDÉS EN VITAMINE D

Recommandé par les nutritionnistes

DANONE

Gervais

Le P'tit Pot des Os Solides

CRNH

Allégation nutritionnelle

Allégation fonctionnelle

**Allégation nutritionnelle**

**Allégation fonctionnelle**

**Allégation santé/réduction de risque ??**

**CRNH**

## Nutrition/Santé : une notion complexe, qu'il faut appréhender correctement

|           |                                                          |                                                                     |                               |                                       |
|-----------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Fonctions | Dénutrition<br>Troubles fonctionnels isolés ou multiples | Bon fonctionnement de l'organisme.                                  | Optimisation des fonctions    | Pathologie                            |
|           |                                                          |                                                                     | Prévention                    |                                       |
|           |                                                          |                                                                     |                               |                                       |
| Raisons   | Déficit avérés<br>Erreurs alimentaires chroniques        | Alimentation variée et équilibrée en ligne avec les recommandations | Un ingrédient spécifique      | Traitement médicamenteux              |
|           |                                                          |                                                                     | Agit sur un facteur de risque |                                       |
| Exemples  | Scorbut<br>Alcoolisme<br>55% de lipides                  | Protéines 12%<br>Glucides 53%<br>Lipides 35%                        | Forte densité nutritionnelle  | Phytostérols et baisse du cholestérol |
|           |                                                          |                                                                     |                               | Arsenal thérapeutique des MCVs        |

# Plan du cours

*Caractérisation, Stabilité, qualité  
Process; ingrédients  
Sécurité (toxico, nutritionnelle)  
Profil nutritionnel*

*Différents types d'allégations  
Population-cibles*

## PRODUIT

## ALLEGATION

**Dossier scientifique**

*Evaluation du niveau de preuves requis  
Biomarqueurs  
Revue des connaissances (bibliographie et expertise)  
Des approches scientifiques complémentaires*

- épidémiologie
- méthodes *in vitro* et sur animal
- études cliniques



## Classification des allégations nutrition-santé

Population  
à risque

Allégation  
santé

Effet du nutriment  
considéré par rapport à  
une pathologie

Le calcium ( de ce produit)  
favorise la solidité osseuse  
et réduit le risque  
d'ostéoporose

Effet physiologique du  
nutriment considéré

Le calcium (de ce produit  
favorise la minéralisation  
de l'os et) favorise la  
croissance

Le calcium (de ce produit)  
favorise la minéralisation  
de l'os

Population générale

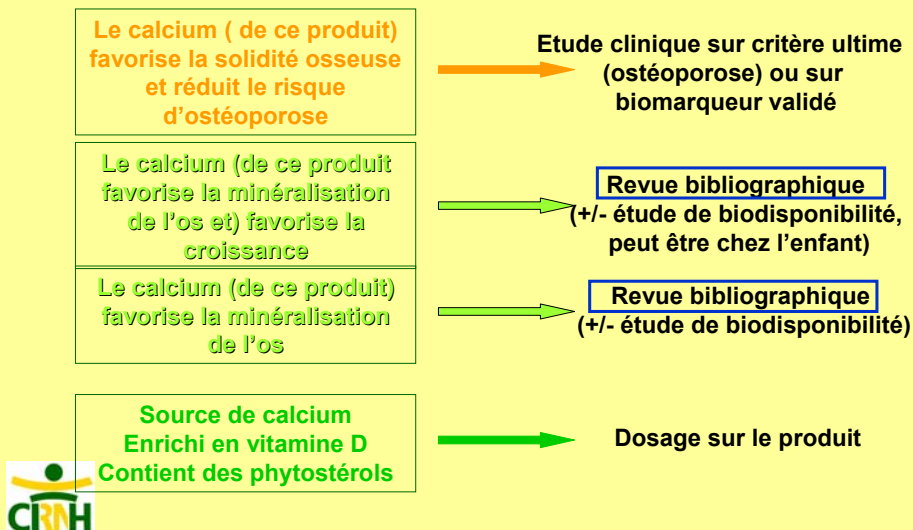
Allégation  
nutritionnelle

Quantité d'un nutriment  
(absolue ou relative)

Source de calcium  
Enrichi en vitamine D  
Contient des phytostérols

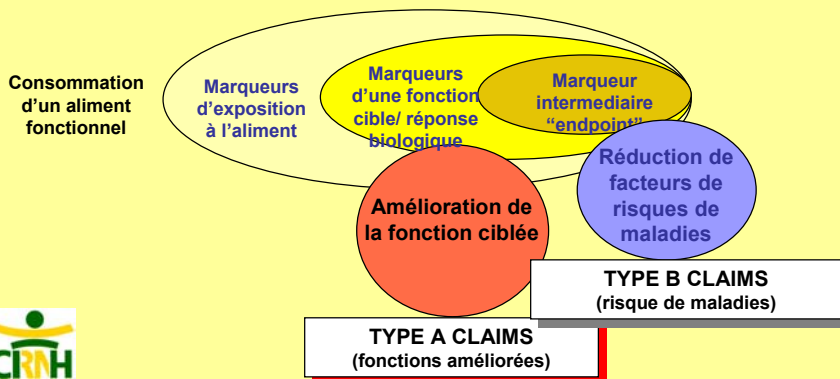


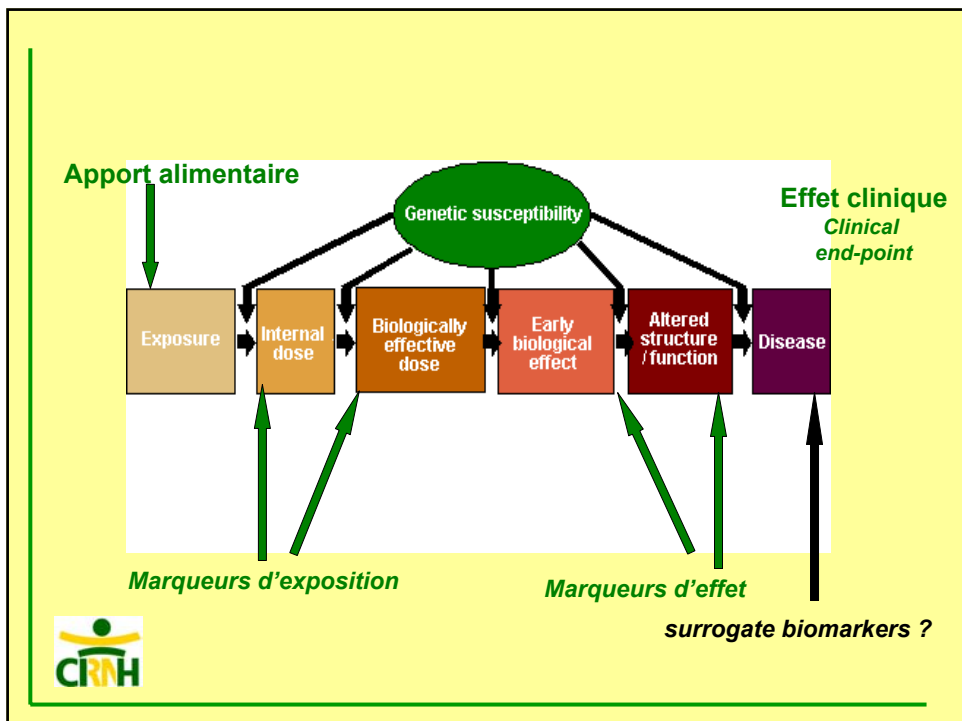
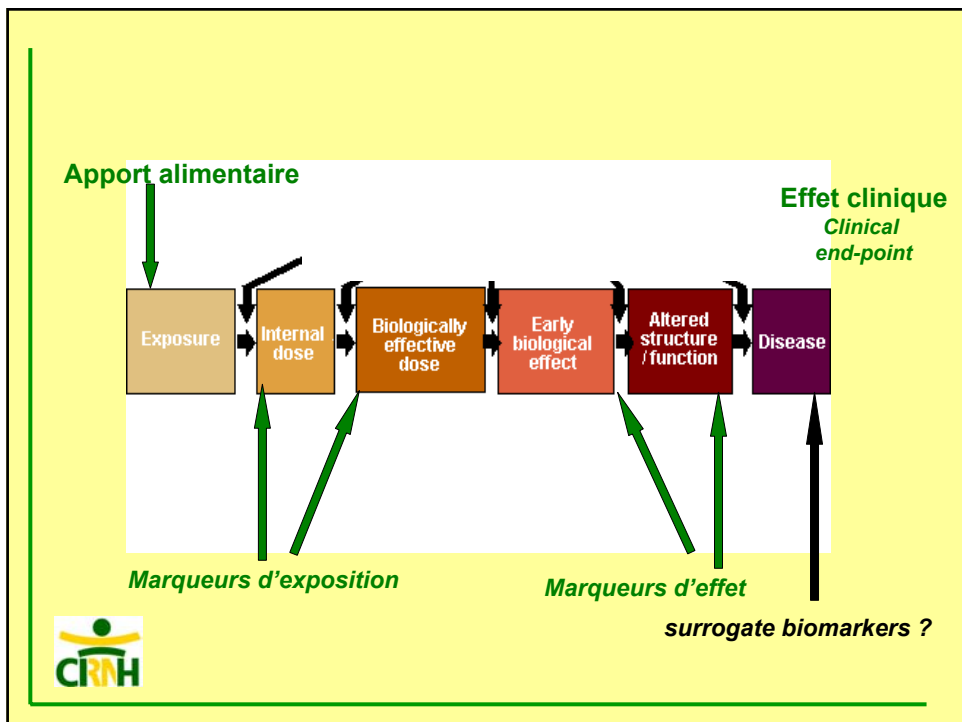
## Le niveau de preuve requis est proportionnel à la « force » de l'allégation

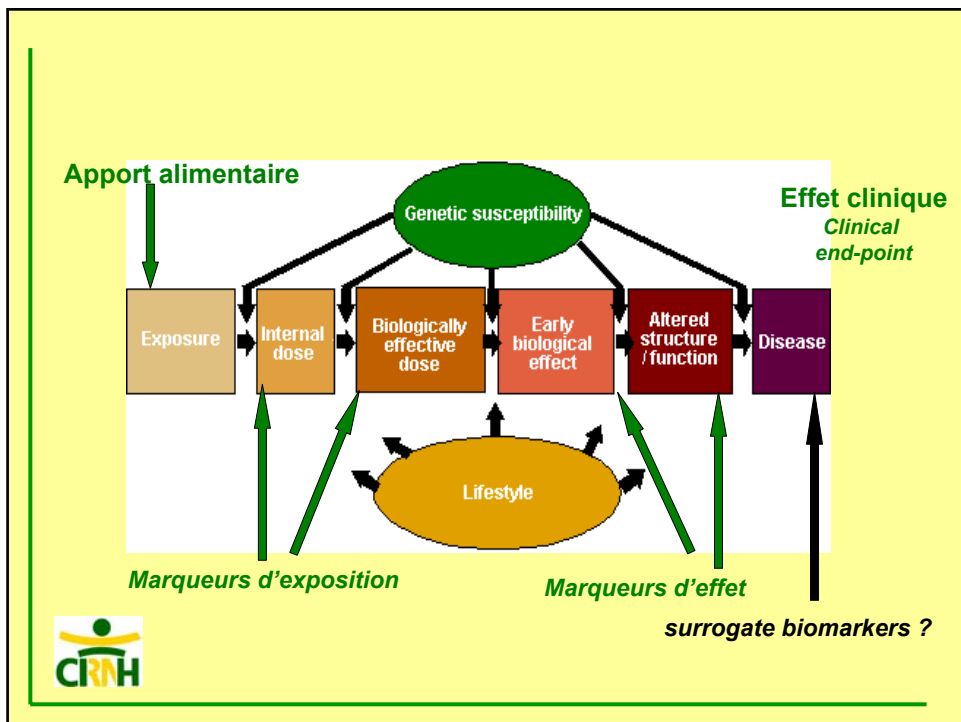


## Biomarqueurs: des outils pour un support scientifique d'allégations

- Biomarqueur :
  - un indicateur d'un processus biologique normal ou non, ou d'une réponse à une intervention nutritionnelle (ou thérapeutique)







## Les biomarqueurs suscitent un fort intérêt...

- Interrogation Medline

|            | biomarkers              | Biomarkers and cancer    | Biomarkers and cardio-vascular | Biomarkers and nutrition |
|------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| July 2004  | 278 000                 | 97 100                   |                                |                          |
| March 2005 | 300 000                 | 101 000                  | 18000                          | 2140                     |
| March 2006 | <b>328 000</b><br>(+7%) | <b>111 200</b><br>(+10%) | <b>20 660</b><br>(+15%)        | <b>2460</b><br>(+15%)    |

***Et sont potentiellement nombreux***

- **Ex : Biomarqueurs d'un effet anti-oxydant**

### Anti-oxidised LDL Abs

*Ascorbic acid*

### Carotenoid profile

*Ceruloplasmin*

*Cysteyl glycine*

*F2-isoprostane*

### Ferritin

*FOX (ferrous oxidation with xylenol orange)*

**FRAP (ferric reducing ability of plasma)**

## Glutathione

### Glutathione peroxidase

*Glutathione reductase*

### Lipoprotein peroxidation

*Lycopene*

### Paraoxonase

## Selenium

*SOD*

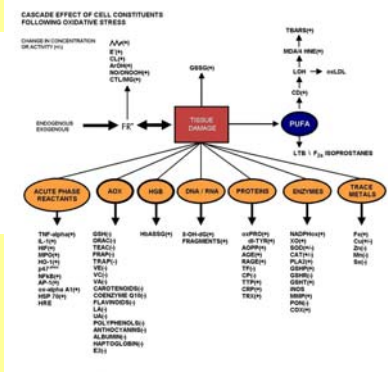
*TBARs*

*Transferrin*

*Ubiquinone*

### Vitamin

Zinc



- **Notion de batterie de test**

- Valeur relative des différents biomarqueurs
- Combinaison optimale pour un effet (une allégation ?) donné(e)

- **Multiplicité des marqueurs**

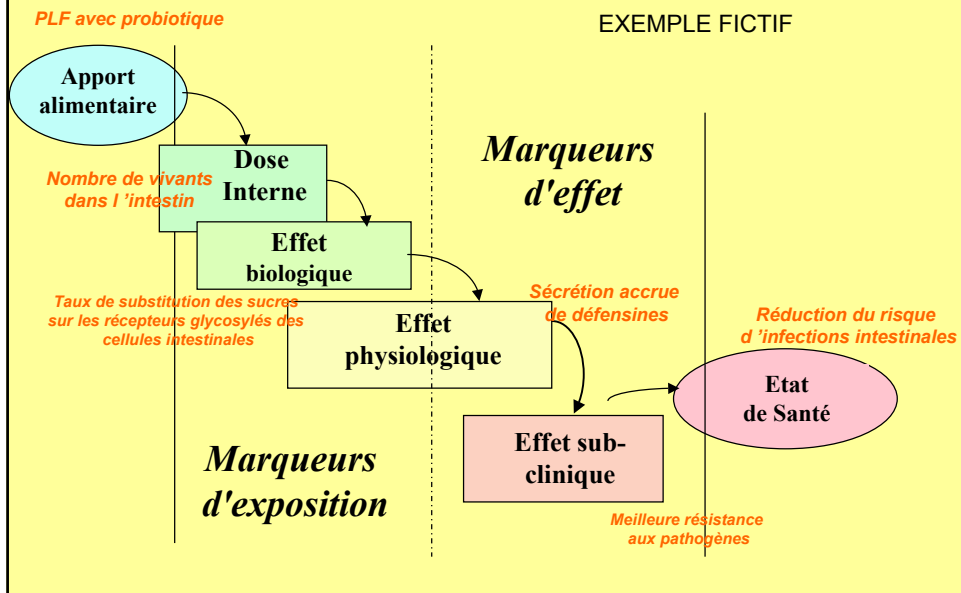


## Les biomarqueurs validés sont rares

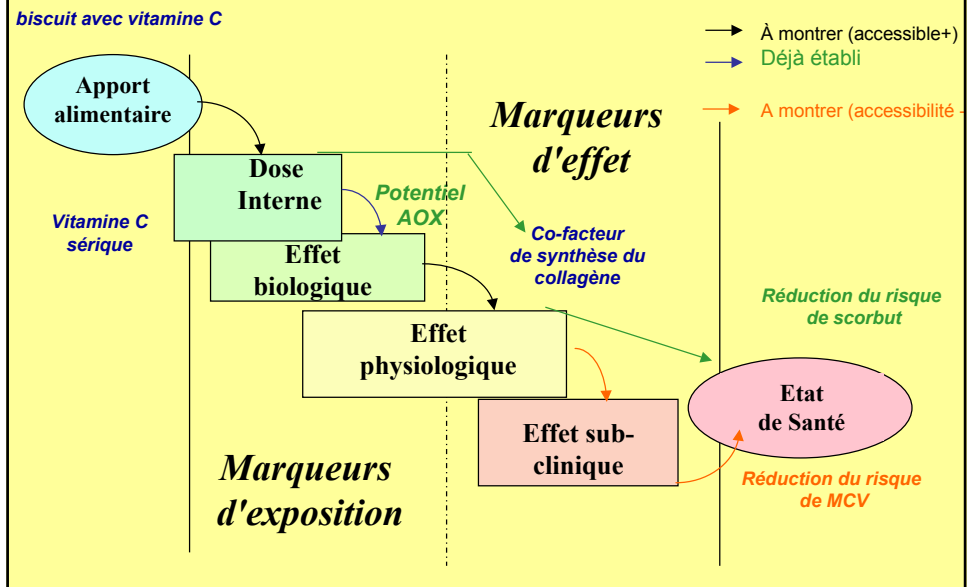
- **Validation méthodologique** : les biomarqueurs sont des mesures
  - Justesse, spécificité, sensibilité, reproductibilité, répétabilité
  - Confiance
  - Comparaison inter-étude/interlaboratoire
  - Systèmes d'assurance qualité (GPL, accréditation, ...)
  - Ce niveau de validation est **accessible**
- **Validation biologique** :
  - Le marqueur reflète l'effet étudié et répond à l'intervention
    - Spécificité (notion de facteur confondant)
    - Sensibilité (doses, délais...)
  - **Cette validation est délicate**
    - Dépend de la complexité du phénomène biologique étudié
      - Baisse du cholestérol
      - Immunité/résistance
      - Bien-être, bonne santé
- **Validation pratique**
  - Caractère non invasif
  - Facilité de mise en œuvre
  - Coût



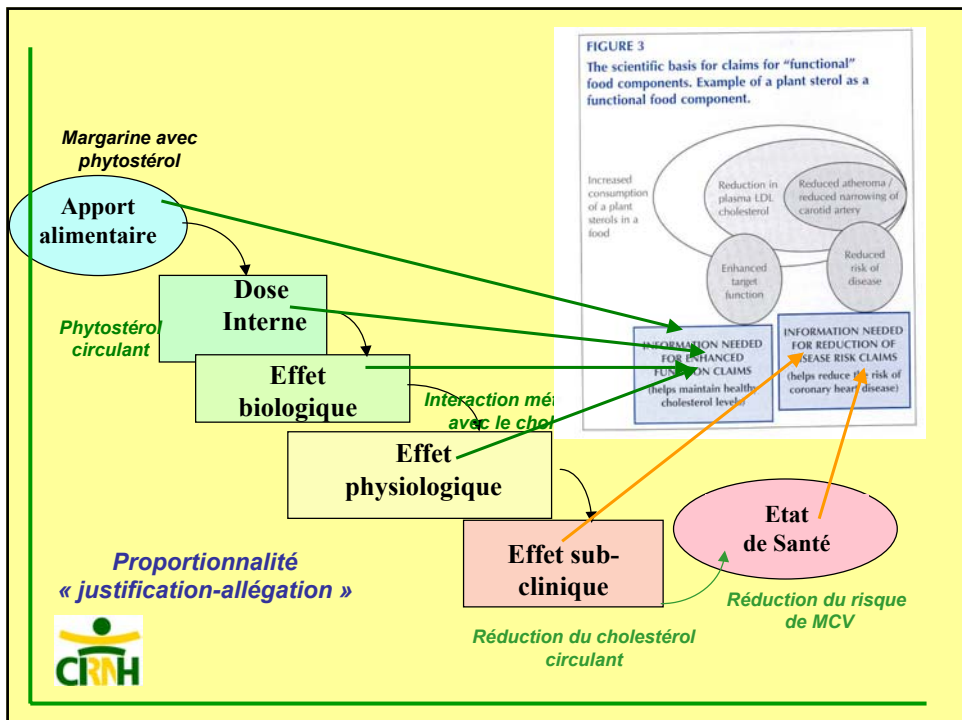
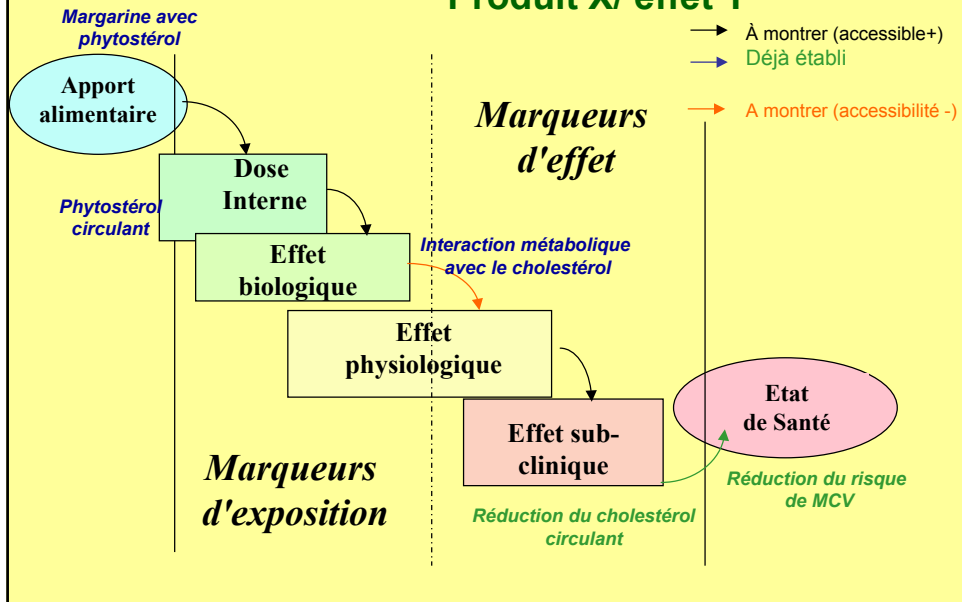
## Dans l'idéal, ces marqueurs s'organisent en « chaîne logique » explicative



## Dans la pratique, la chaîne logique a souvent des maillons faibles.



## Mais certaines chaînes peuvent être assez solides pour prouver la relation Produit X/ effet Y



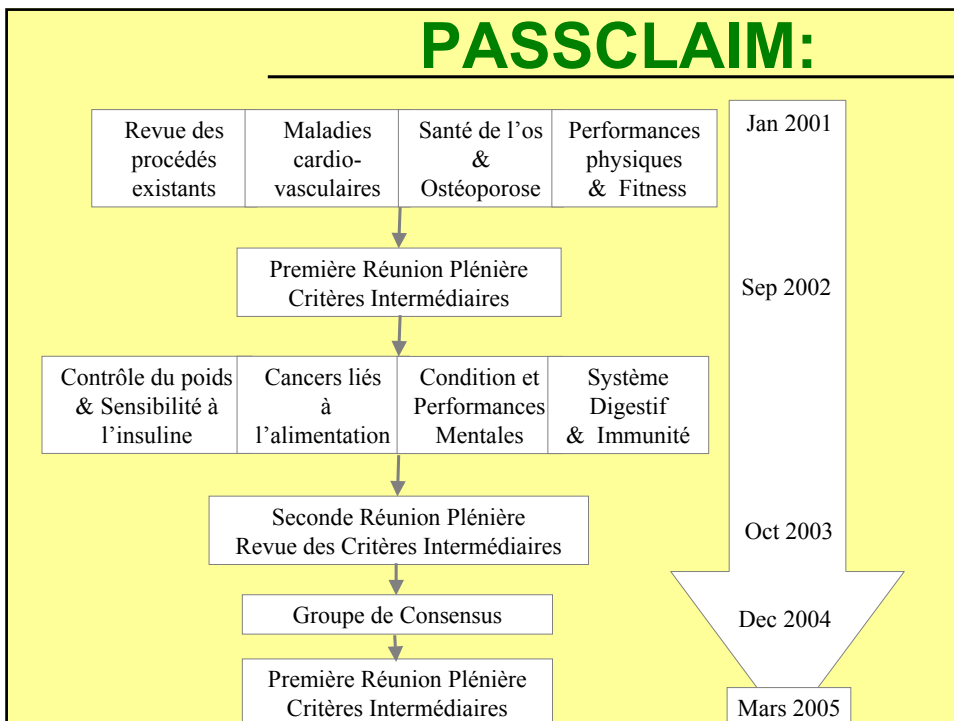


# Evaluation de la justification Scientifique des allégations Santé pour les aliments

## PASSCLAIM

A European Commission (EC) Concerted Action organised by  
International Life Science Institute - ILSI Europe

## PASSCLAIM:



- ITG A: Alimentation & athérosclérose: Prof R. Mensink (NL)  
 ITG B: Os & ostéoporose: Prof A. Prentice (UK)  
 ITG C: Performances & fitness: Prof W. Saris (NL)  
 ITG D: Revue des critères utilisés dans les différents pays pour apprécier la pertinence des bases scientifiques des allégations: Prof D. Richardson (UK)  
 ITG E: Insulino-résistance & Diabète: Prof. G. Riccardi (I)  
 ITG F: Alimentation et Cancer: Prof J. Rafter (S)  
 ITG G: Fonctions mentales: Prof J. Westenhoefer (D)  
 ITG H: Intestin et Immunité: Prof J. Cummings (UK)

## Les résultats publiés

European Journal of  
NUTRITION

### CONTENTS

Volume 42, Supplement 1, March 2003

N.-G. Asp, J. H. Cummings, R. P. Mensink, A. Prentice,  
D. P. Richardson, W. H. M. Saris  
Guest Editors

#### PASSCLAIM Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods

##### Phase One: Preparing the Way

|                                                                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| N.-G. Asp, L. Contor<br>PASSCLAIM - Overall introduction                                                                                                                                       | 3   |
| R. P. Mensink, A. Aro, E. Den Hond, J. B. German, R. A. Griffin,<br>H.-U. ter Meer, M. Mutanen, D. Panneemans, W. Stahl<br>PASSCLAIM - Diet-related cardiovascular disease                     | 6   |
| A. Prentice, J.-P. Bonjour, E. Branca, C. Cooper, A. Flynn,<br>M. Garabedean, D. Müller, D. Panneemans, F. Weber<br>PASSCLAIM - Bone health and osteoporosis                                   | 28  |
| W. H. M. Saris, J.-M. Antoine, F. Brouns, M. Fogelholm, M. Gleeson,<br>P. Hespel, A. E. Jekel, R. J. Maughan, D. Panneemans, V. Stich<br>PASSCLAIM - Physical performance and fitness          | 50  |
| D. P. Richardson, T. Aertsbuhl, N.-G. Asp, A. Bruce, R. Grossklaus,<br>J. Howlett, D. Panneemans, R. Rose, H. Verhagen, V. Vichitbun<br>PASSCLAIM - Synthesis and review of existing processes | 96  |
| J. H. Cummings, D. Panneemans, C. Proxin<br>PASSCLAIM - Report of the First Plenary Meeting including a set<br>of interim criteria to scientifically substantiate claims on foods              | 112 |

al of  
ON

### CONTENTS

Volume 43, Supplement 2, June 2004

N.-G. Asp, J. H. Cummings, J. Howlett, J. Rafter,  
G. Riccardi, J. Westenhoefer  
Guest Editors

#### PASSCLAIM Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods

##### Phase Two: Moving Forward

|                                                                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| L. Contor, N.-G. Asp<br>Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods<br>(PASSCLAIM) Phase Two: Moving forward                                                                                      | 3   |
| G. Riccardi, F. Aggott, P. Brighenti, R. DeFensor, K. Frayn, A. Neuenhahnen,<br>D. Panneemans, S. Theis, S. Tuijthuis, B. Vreugde<br>PASSCLAIM - Body weight regulation, insulin sensitivity<br>and diabetes risk          | 7   |
| J. Rafter, M. Govers, F. Martel, D. Panneemans, B. Pool-Zobel, G. Reckemmer,<br>I. Rowland, S. Tuijthuis, J. van Lee<br>PASSCLAIM - Diet-related cancer                                                                    | 47  |
| J. Westenhoefer, F. Bellisle, J. E. Blundell, J. de Vries, D. Edwards, W. Kallus,<br>H. Mollen, D. Panneemans, S. Tuijthuis, H. Turella<br>PASSCLAIM - Mental state and performance                                        | 83  |
| J. H. Cummings, J.-M. Antoine, F. Aspin, R. Boudier-Sicaud, F. Brancatani,<br>P. C. Calder, G. B. Gibson, F. Guarner, E. Isola, D. Panneemans, C. Shortt,<br>S. Tuijthuis, B. Watzl<br>PASSCLAIM - Gut health and immunity | 118 |
| J. Howlett, C. Shortt<br>PASSCLAIM - Report of the Second Plenary Meeting: review of a wider<br>set of interim criteria for the scientific substantiation of health claims                                                 | 174 |

# Les méthodes de constitution du dossier scientifique à l'appui d'une allégation nutrition-santé

## Revue bibliographique analysée (1)

- **Objectif :**

- Evaluer les connaissances acquises et le niveau de consensus atteint.
- Les analyser dans le contexte marché/produit

- **Exemples:**

- Valorisation directe
  - Tropicana valorise, aux USA, ses jus d'orange via leur haute teneur en potassium, un nutriment favorisant le maintien d'une pression artérielle normale (lien maladies cardio-vasculaires non exprimé)
  - Les producteurs US de noix, amandes et noisettes ont déposé avec succès un dossier à la FDA valorisant les acides gras polyinsaturés de leurs produits vis-à-vis des maladies cardiovasculaires



Meilleure appréhension du « champ des possibles »  
et des difficultés prévisibles

## Revue bibliographique analysée (2)

- **Méthode**

- Interrogation de base de données
- Validation par experts du domaine

- **Interrogation**

- Medline :
  - la référence scientifique en biologie/santé
  - Couverture mondiale (13 millions de références peer-reviewed)
  - Gratuit : [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
- Autres BDD scientifiques: pascal, biosis, (payantes) ..
- Attention à internet : information non validée

- **Commande et lecture** des articles (résumés gratuits)



**Exemples développés en  
séance à partir d'une  
connection internet  
(documents fournis)**



## Revue bibliographique analysée (3)

- **Tri des articles**

- **Volume utilisable** ( max 80 à 100 résumés, 30 à 50 références)
- **Type d'articles** (originaux ou revues, études épidémiologiques, expérimentales ou cliniques)

- **Evaluation**

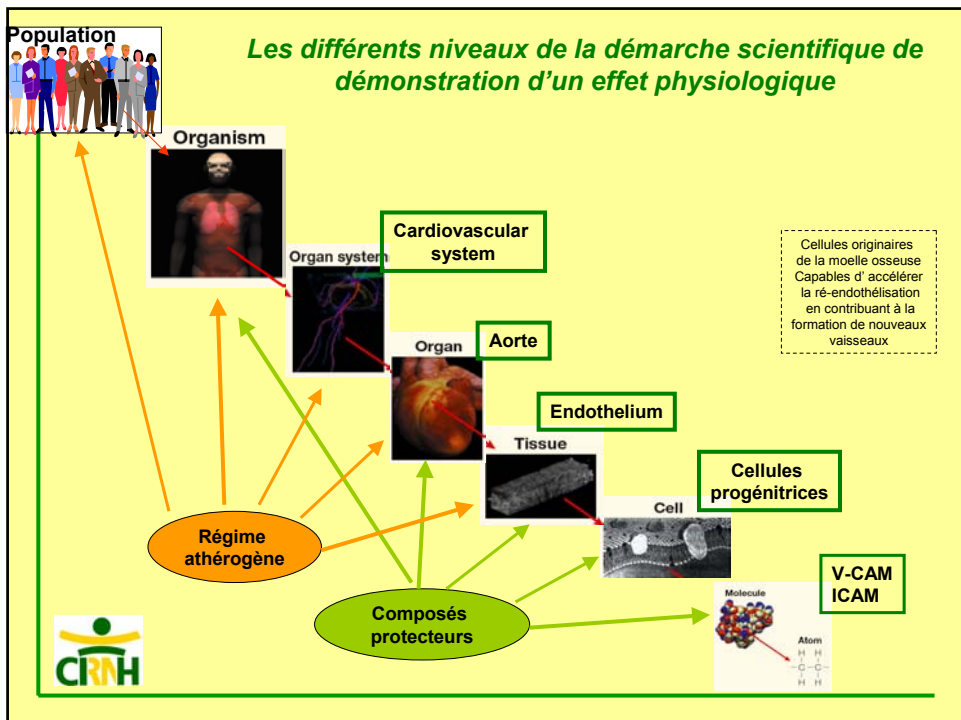
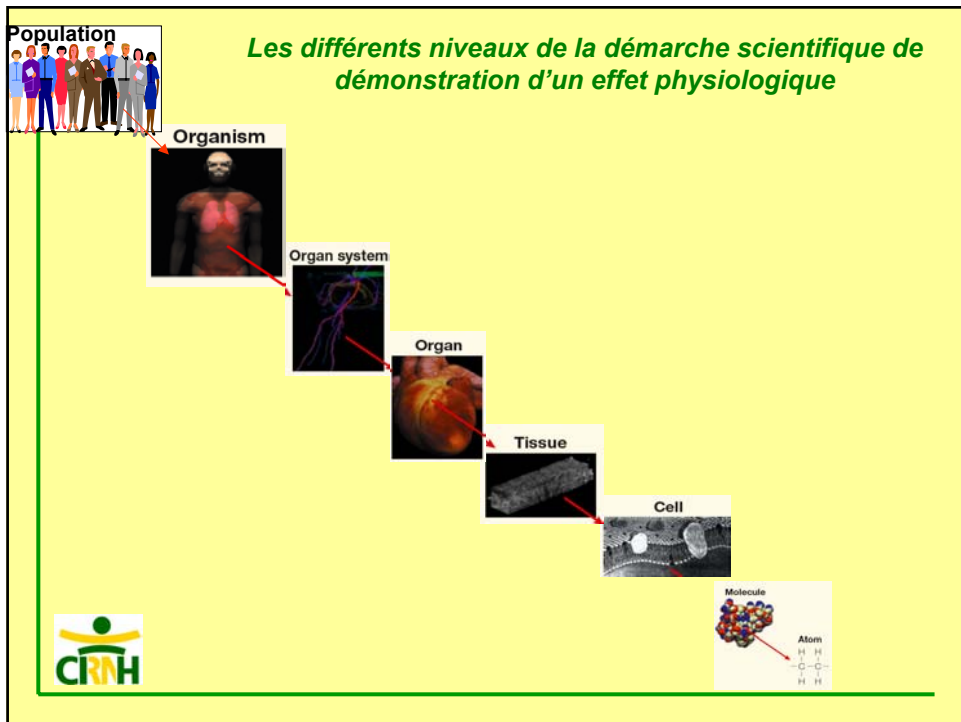
- **Qualité du journal** : Impact factor, Citation Index
  - Nature, Science, Cell : journaux généralistes à IF>40
  - J Biological Chemistry, Gut, ... : jnx fondamentalistes à IF>7
  - J. Nutr, Am J Clin Nutr : jnx de nutrition 2,5<IF<6
  - Méfiance quand IF < 1,5 - 2.
- **Qualité de l'équipe** :
  - Nbre d'articles
  - Nbre d'articles sur le thème

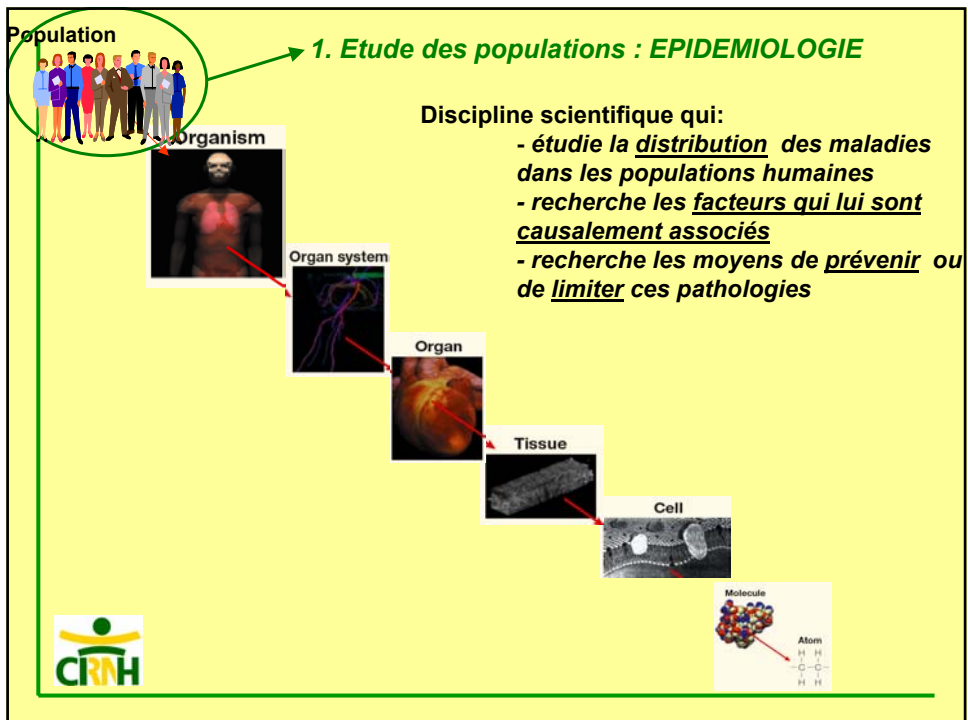
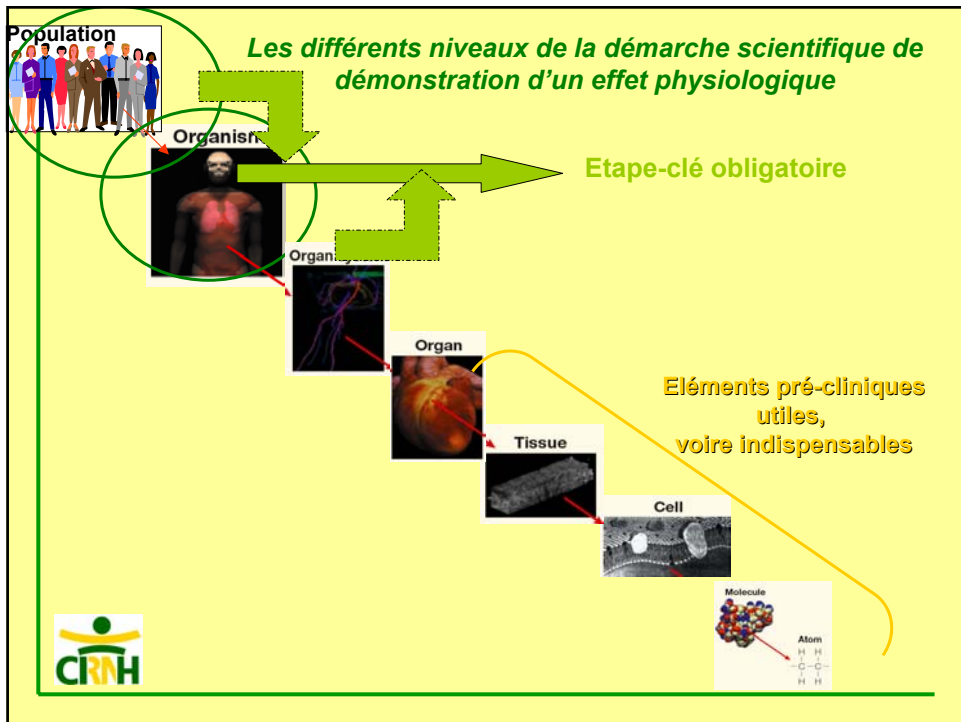


## Revue bibliographique analysée (4)

- **Evaluation** du consensus scientifique
- **Mise en perspective** avec le couple allégation/produit sur lequel on travaille
  - doses et populations auxquelles l'effet est observé
  - exemples
- **Validation** des conclusions (expertS scientifiques)
- **Résultat**
  - Valorisation directe
  - Amélioration pertinente du produit
  - Piste de recherches
  - Grandes lignes des protocoles à mettre en place







## O bjectifs de l'épidémiologie

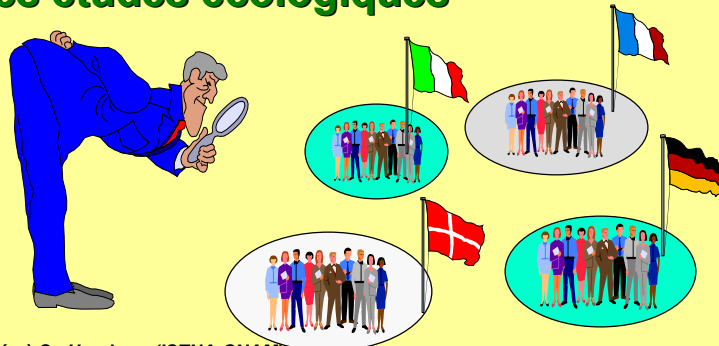
- l'évaluation de la fréquence des maladies au niveau des populations et des variations à l'échelle macroscopique : en fonction de l'âge, du sexe, de caractéristiques géographiques, socio-économiques, socio professionnelles, dans le temps, dans l'espace ...  
(*épidémiologie descriptive*)
- la recherche de facteurs associés aux phénomènes morbides visant à reconnaître les caractéristiques des populations qui déterminent de façon causale le niveau des risques,  
(*épidémiologie analytique*)
- la mesure de l'impact et de l'efficacité de mesures ou d'action de prévention,  
(*épidémiologie d'intervention*)

Diapositive empruntée à S. Hercberg (ISTNA-CNAM)

## LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES RELATIONS ENTRE ALIMENTATION / ETAT NUTRITIONNEL / SANTE

### 1. LES ETUDES D'OBSERVATION

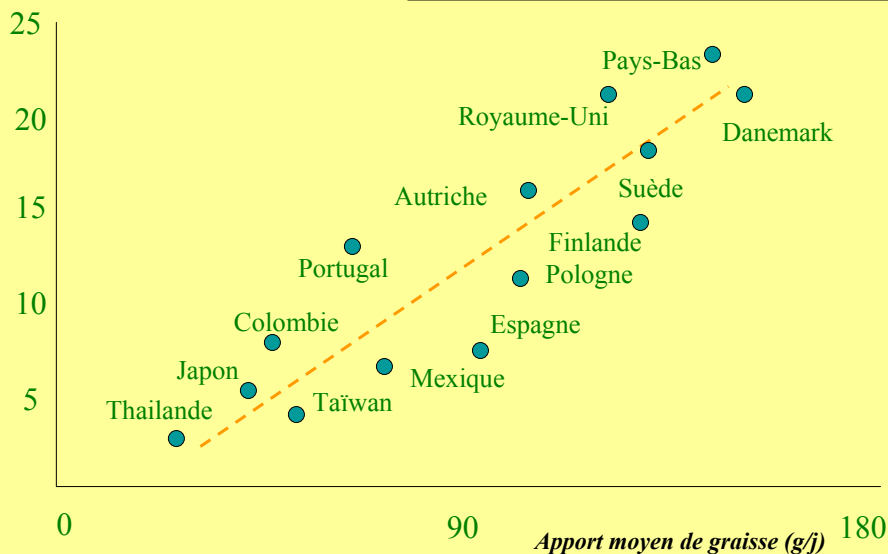
#### 1.1. les études écologiques



Diapositive empruntée à S. Hercberg (ISTNA-CNAM)

Taux de décès de cancer du sein  
standardisé par âge/100000

## Apport individuel en graisses et décès par cancer du sein

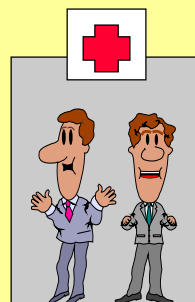


Diapositive empruntée à S. Hercberg (ISTNA-CNAM)

## LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES RELATIONS ENTRE ALIMENTATION / ETAT NUTRITIONNEL / SANTE

### 1. LES ETUDES D'OBSERVATION

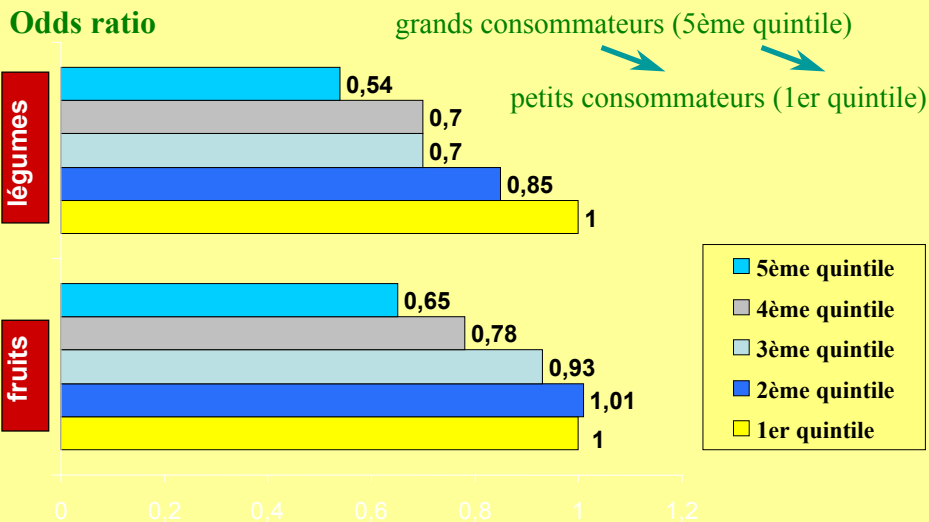
#### 1.2. les études cas-témoins



Diapositive empruntée à S. Hercberg (ISTNA-CNAM)

## APPORTS EN FRUITS ET LEGUMES ET CANCER DU SEIN

*Etudes cas-témoins : 820 femmes atteintes de cancer du sein et 1548 témoins (Grèce).*



Diapositive empruntée à S. Hercberg (ISTNA-CNAM) et al. *J Natl Cancer Inst*, 87: 110-6, 1995

## LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES RELATIONS ENTRE ALIMENTATION / ETAT NUTRITIONNEL / SANTE

### 1. LES ETUDES D'OBSERVATION

#### 1.3. les études prospectives

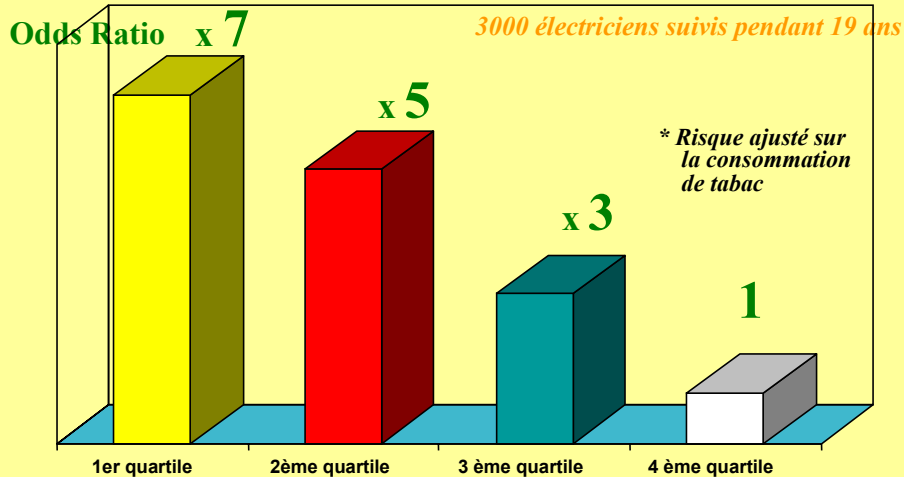


Diapositive empruntée à S. Hercberg (ISTNA-CNAM)

## RISQUE RELATIF\* DE DEVELOPPER UN CANCER DU POUMON EN FONCTION DU NIVEAU DES APPORTS EN CAROTENOIDES

Etude prospective «Western Electric Compagny», Chicago

Shekelle et al, Lancet, ii: 1186-1190, 1981



Diapositive empruntée à S. Hercberg (ISTNA-CNAM)

## LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES RELATIONS ENTRE ALIMENTATION ET SANTE

ETUDES  
D'OBSERVATION

montrer une relation au niveau  
de population : *suggèrent une  
relation*

montrer une relation au niveau  
individuel : *renforcent la conviction*

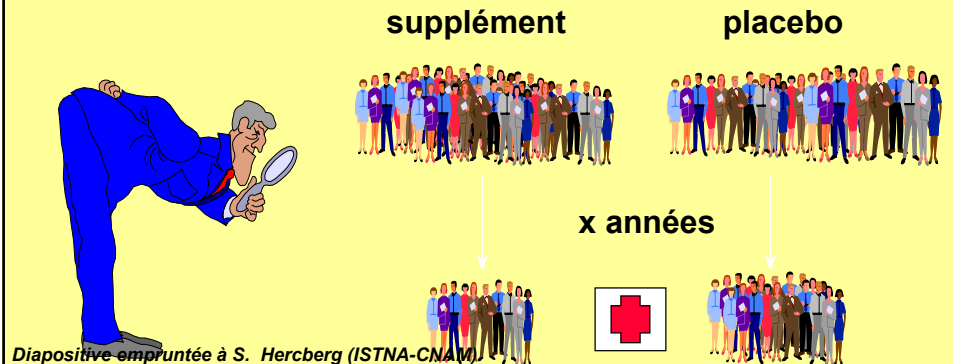
ETUDES  
D'INTERVENTION

modifier le facteur (essai  
randomisé) : *affirment le lien de  
causalité*

Diapositive empruntée à S. Hercberg (ISTNA-CNAM)

# LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES RELATIONS ENTRE ALIMENTATION / ETAT NUTRITIONNEL / SANTE

## 2. LES ETUDES D'INTERVENTION



### L'étude SU.VI.MAX

(Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants)

## Objectifs

- tester l'impact d'un apport en micronutriments antioxydants (*vitamines C et E, bêta-carotène, zinc et sélénium*), à doses nutritionnelles sur l'incidence des cancers, des maladies cardiovasculaires ischémiques et sur la mortalité,

# BACKGROUND DE L'ETUDE SU.VI.MAX



## travaux expérimentaux

- radicaux libres → carcinogénèse - athérosclérose
- oligo-éléments et vitamines antioxydantes/  
prévention des cancers et des MCV



## études épidémiologiques

(écologiques, cas-témoins, prospectives)

*faible consommation de fruits et de légumes*

*faibles apports alimentaires ou statut biologique  
précaire en vitamines ou oligo-éléments antioxydants*



**risque augmenté de cancers et MCV**

*Diapositive empruntée à S. Hercberg (ISTNA-CNAM)*

## Principe de l'étude SU.VI.MAX essai d'intervention randomisé en « double insu »

12000 à 15000 sujets :



2 groupes égaux :



### antioxydants

6 mg bêta-carotène  
120 mg vit C, 30 mg vit E  
20 mg zinc, 100 µg selenium

### placebo



- cancers
- maladies cardio-  
ischémiques
- décès

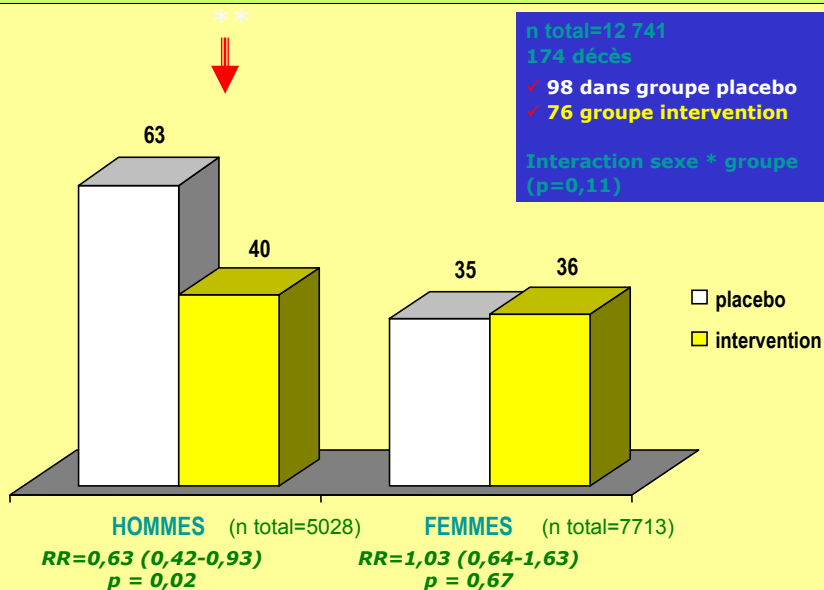
nombre de cas ?

**8 années**

nombre de cas ?

*Diapositive empruntée à S. Hercberg (ISTNA-CNAM)*

## Effet de la supplémentation en antioxydants sur la mortalité

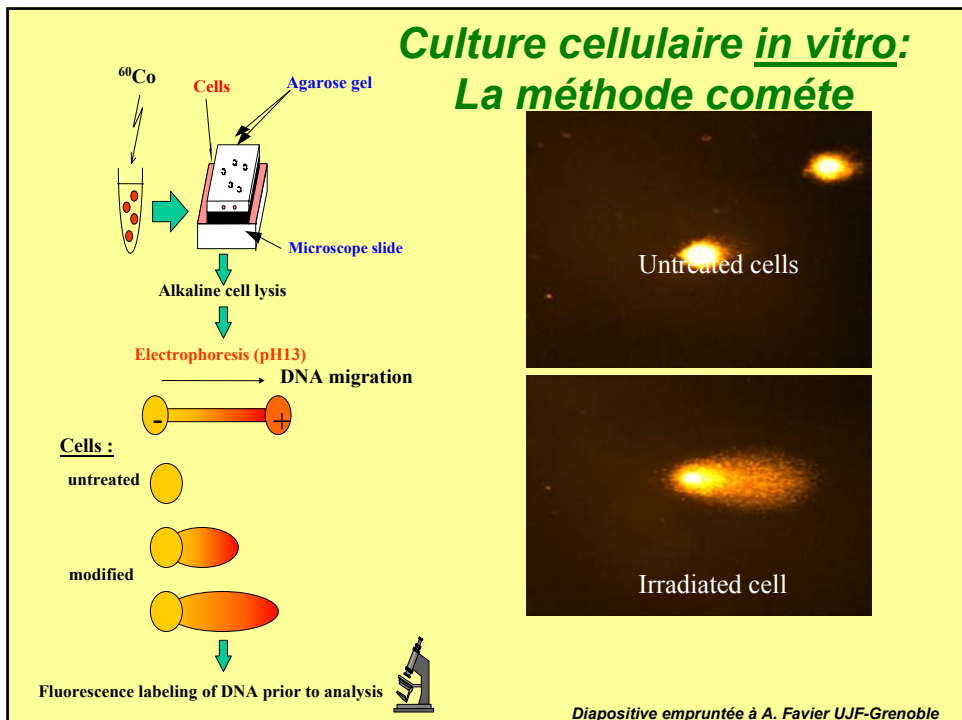
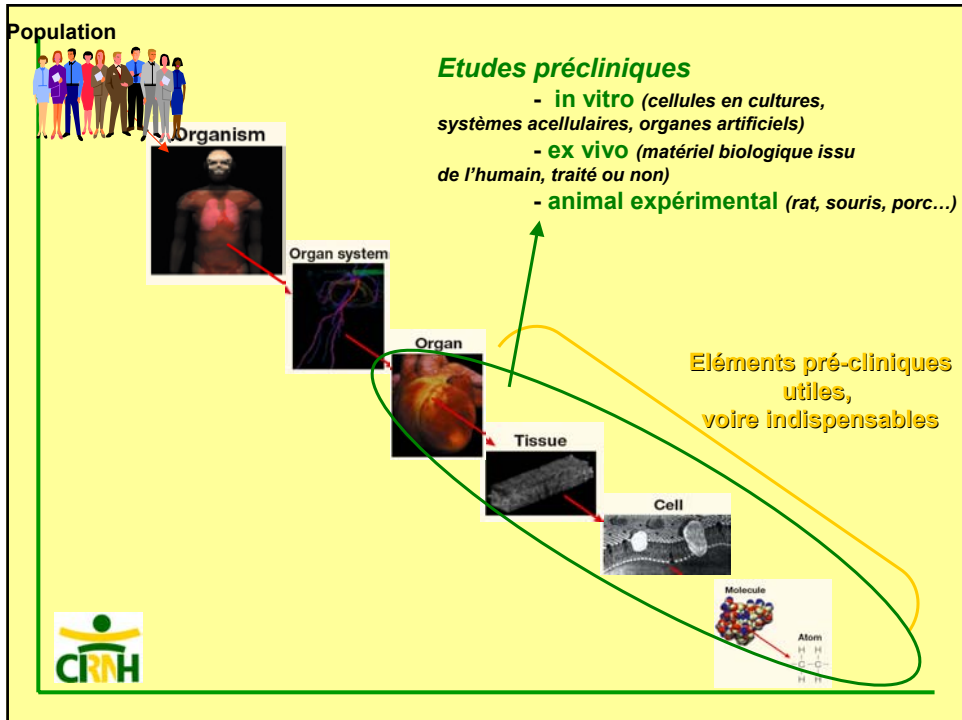


Diapositive empruntée à S. Hercberg (ISTNA-CNAM)

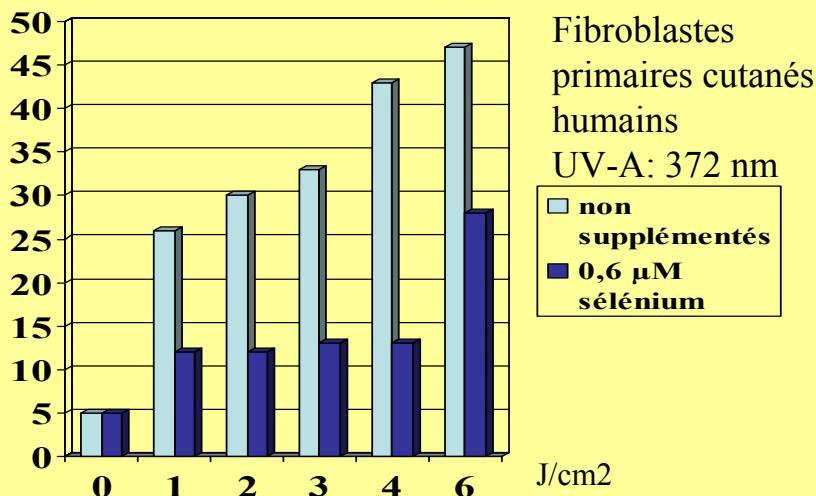
## Intérêt d'une telle étude pour construire une allégation-santé

- **Etablit le rôle protecteur d'un apport suffisant de vitamines:**
  - Justifie les politiques de supplémentation
  - Confirme le rôle des fruits et légumes
- **Clarifie certains points annexes**
  - Etude de perception « supplémentation et bien-être »
    - Questionnaire de qualité de vie
    - Les personnes pensant recevoir le supplément ont un score de qualité de vie supérieur
    - Pas de différence entre les personnes recevant réellement le supplément et celles recevant le placebo
- **Mine d'informations exploitables**
  - Ex: Unilever et soupes
- **Coût d'une telle étude**
  - Environ 18 millions d'euros (120 millions de francs français)
  - Financement majoritairement privé





## Le sélénium protège des lésions de l'ADN UVA-induites

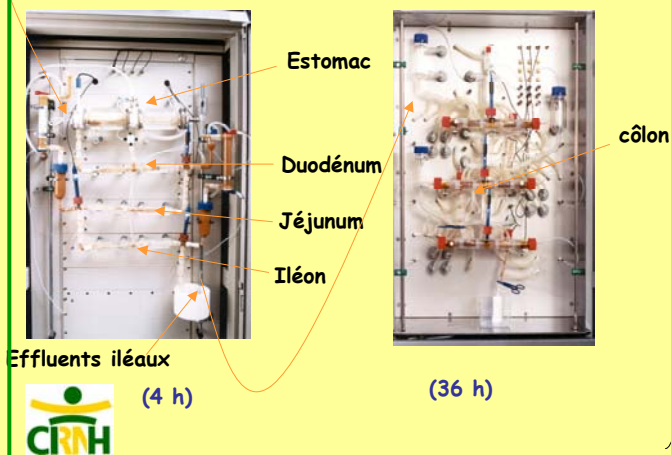


Nathalie Emonet Free Rad Res 1998

Diapositive empruntée à A. Favier UJF-Grenoble

## Système de digestion artificiel (TNO)

Produit laitier fermenté:  
 $10^8$  cfu/g



Taux de survie

Dénombrement  
sur milieu  
sélectif :  $10^6$   
cfu/g « selles »

Activité  
métabolique

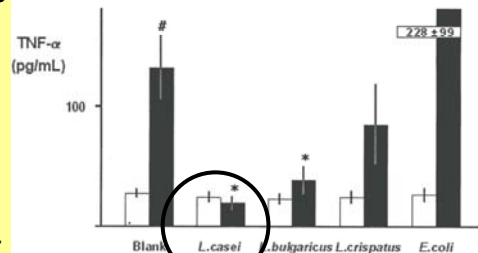
dosage à  
différents  
niveaux  
d'activités  
enzymatiques

## Méthodes ex-vivo : prélèvements de matériel biologique sur humain (ou animal) et ensuite action du produit ou principe actif

Des explants muqueux prélevés chez 10 patients atteints de la maladie de Crohn (1) ou sur des intestins sains (2) ont été mis en culture *in vitro* pendant 24 heures en présence de 4 souches bactériennes *Escherichia coli* non pathogène et 3 souches de bactéries lactiques

- 1. Tissu inflammatoire
- 2. Tissu sain

Après 24h de co-culture, la concentration du surnageant en  $TNF-\alpha$  a été déterminée et les lymphocytes intestinaux intraépithéliaux ou de la lamina propria ont été isolés et caractérisés ; les cellules produisant le  $TNF-\alpha$  ont été identifiées par immunomarquage.



Gut, 2002

Effet anti-inflammatoire de *L. casei*



## Etudes in vitro et allégations en nutrition-santé

- **Inconvénient majeur** : Pas de valeur de «preuve», même sur matériel d'origine humaine.
  - Conditions trop éloignées de la réalité physiologique
  - Souvent des doses très élevées
- **Avantages importants**
  - Permettent un «screening» des ingrédients actifs
  - Donnent une idée des mécanismes mis en jeu
    - Pistes pour des marqueurs à suivre sur des études cliniques
    - Crédibilise l'effet en expliquant ces causes
  - Permettent d'aborder les aspects sécurité, et des niveaux d'investigation éthiquement non accessible (ex foie)
  - Peu onéreuses

Les travaux *in vitro* ont toute leur place dans un dossier scientifique à l'appui d'une allégation nutrition-santé



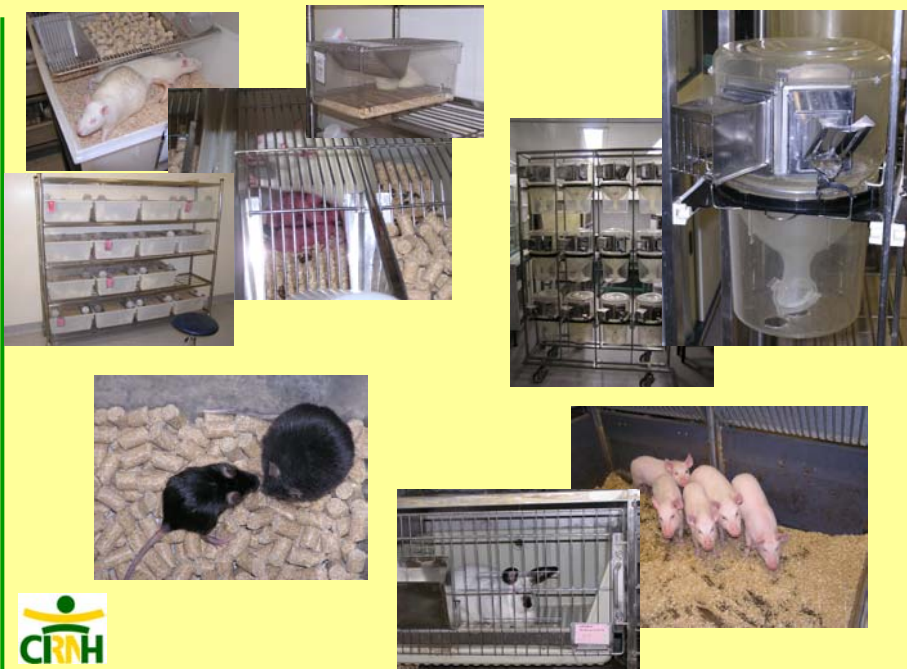
# Etudes sur animaux

## • Avantages

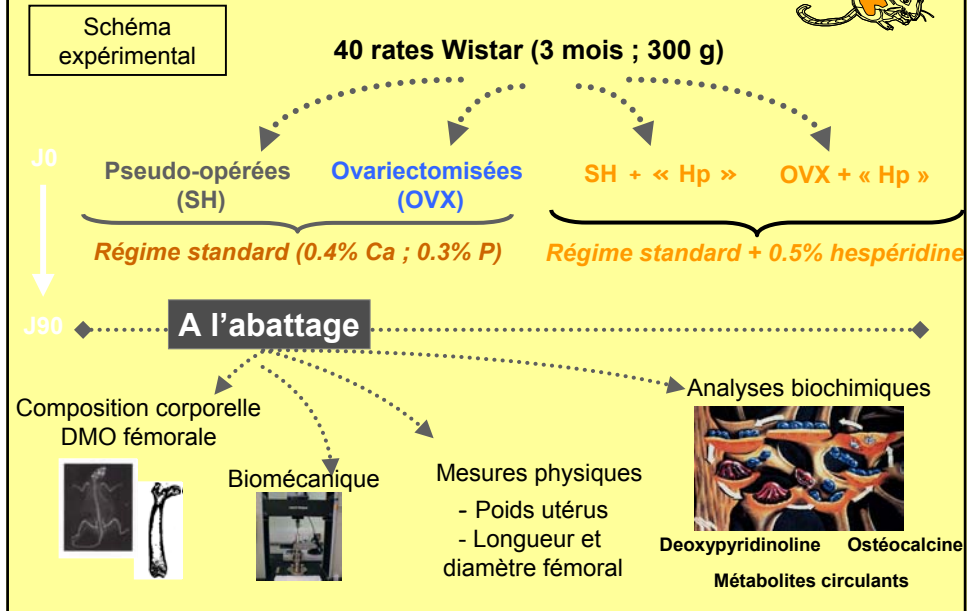
- Organisme intégré complexe
- Conditions physiologiques possibles
- Accès à tous les organes (invasivité possible; intérêt « sécurité »)
- Fort niveau de contrôle des conditions expérimentales
  - Régimes alimentaires standardisés (carence, déficiences...)
  - Animaux consanguins
  - ...
- Il existe de bons modèles de différentes pathologies (pas pour toutes)
  - Rats diabétiques, obèses; lapins hypercholestérolémiques, souris «hautes » et «basses» en magnésium...
  - Origine naturelle ou modifications génétiques
    - animaux KO sur un gène précis
    - KO ds certains organes spécifiques ou systémique
    - KO conditionnel

## • Inconvénients

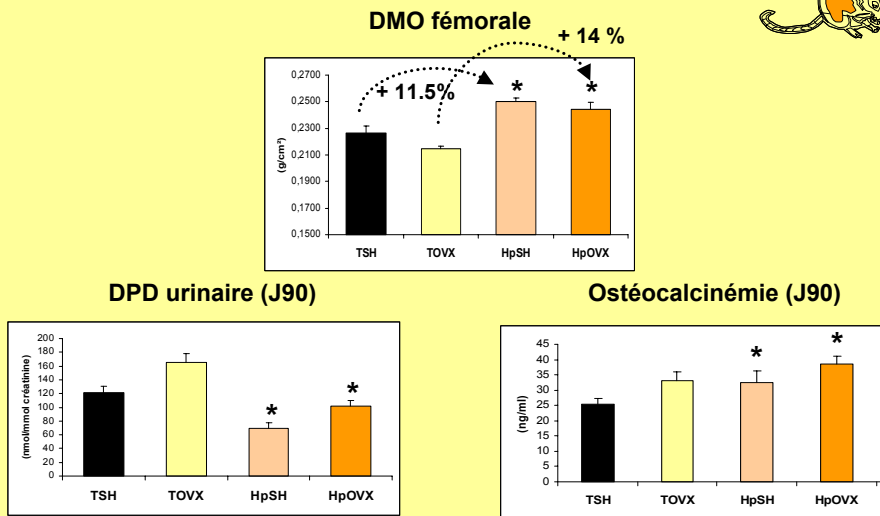
- Pas une preuve d'un effet chez l'homme (extrapolation?)
- Relativement onéreux - aspect éthique animale



## Rôle de l'hespérédine (flavonoïde issu d'agrumes) sur le métabolisme osseux-Etude chez l'animal



## Résultats in-vivo obtenus au laboratoire avec l'hespérédine (2)



Concentration plasmatique en hespérédine :  $12,5 \pm 2,5 \mu\text{M}$

Horcajada et Coxam (2004)



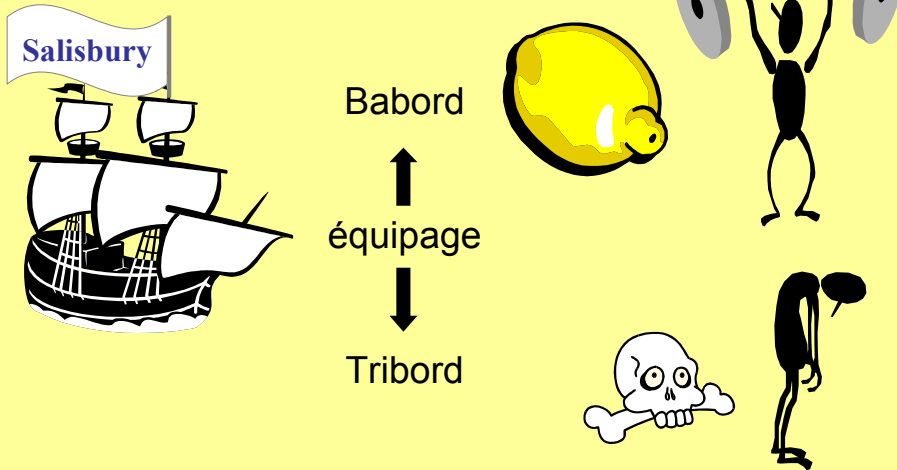
## Quelques définitions

- **Etude contrôlée:** *Le produit est comparé à un placebo ou à un produit de référence et d'efficacité connue*
  - Ex: produit laitier fermenté avec souche A contre un lait gélifié, non fermenté
  - Ou produit laitier fermenté avec souche A contre un lait fermenté avec souche B, déjà connue (yaourt)
- **Etude randomisée:** *affectation des participants entre chaque groupe est tirée au sort*
- **Etude ouverte:**
  - *Volontaire et expérimentateur (médecin-scientifique) connaissent tous les deux le traitement reçu par le sujet*
- **Etude en simple aveugle**
  - *L'expérimentateur connaît le traitement reçu par le patient, qui ne sait pas ce qu'il reçoit*
- **Etude en double aveugle**
  - *Ni le volontaire ni l'expérimentateur ne savent quel traitement est reçu par le volontaire*

Le « gold standard » : étude randomisée, contrôlée et en double aveugle

## La première étude clinique...

1747: James LIND



## Cadre réglementaire (base CE et France)

- Déclaration d'Helsinki ([www.wma.net](http://www.wma.net)) 2000
- Bonnes pratiques cliniques 2001  
(<http://europa.eu.int/scadplus/leg/fr/lvb/l21165.htm>)
- Normes ICH ([www.ich.org](http://www.ich.org))
- Loi « Huriet- Sérusclat (1988)
- Directive européenne (2001)
- Loi n°2004-806 du 9 août 2004



- Textes réglementaires (sanctions pénales)  
- Recommandations à suivre si on veut utiliser  
les résultats de la recherche  
(dossier sur produits ou publications)

# Grands principes

- **Ethiques**
  - **Protection du sujet**
    - Information, sécurité, anonymat, liberté, minimisation des désagréments
    - Responsabilisation et assurance
  - **Notion de bénéfice-risque**
    - « Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche »
- **Qualité**
  - **Personnel qualifié** (promoteur, investigateur)
  - **Qualité scientifique** : »Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante »
  - **Qualité méthodologique** :
    - Protocole et type d'étude adapté
    - Clarté des critères (critères principal/secondaires)
    - Traitement statistique
    - Traçabilité et archivage



# Le protocole

- ***Justification scientifique***
  - Rationnel (bibliographie)
  - Expliciter bénéfice/risque
  - Critères inclusion/exclusion
  - Critères de l'étude ( primaire et secondaire)
- ***Justification méthodologique***
  - Nbre de sujets (calcul de puissance)
  - Nature et volume des prélèvements

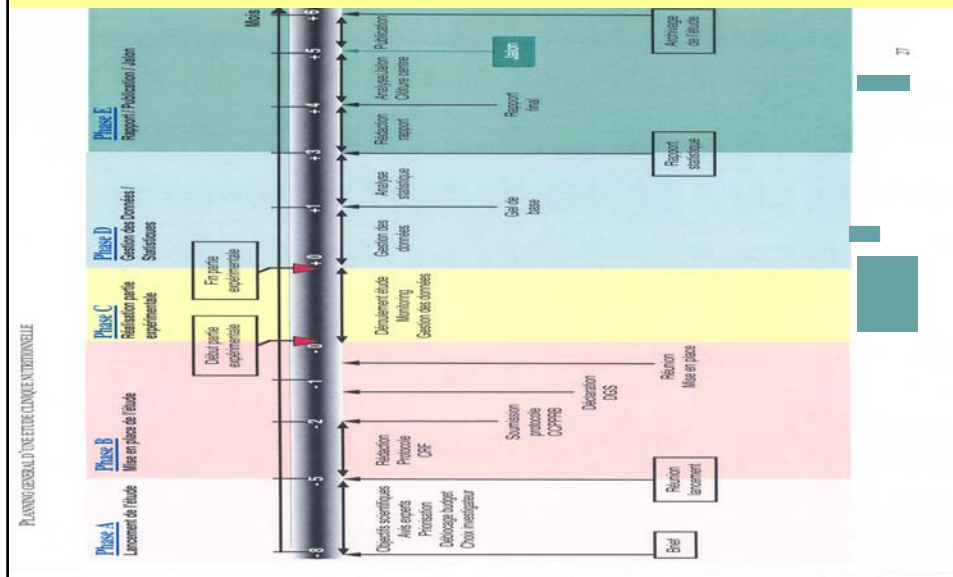


# La protection des sujets

- Populations « exclues » a priori du champ des études biomédicales
- 2004: disparition de la notion de bénéfice individuel direct (France)
- Information et consentement éclairé
- Anonymat, inscription au fichier, déclaration CNIL
- Indemnisation
- Période d'exclusion, cumul
- Droit de rétractation
- Utilisation et conservation du matériel biologique (ADN)



# Planning d'une étude clinique



# Aliments vs médicaments

## Industrie agro-alimentaire vs industrie pharmaceutique

- Dans le domaine pharmaceutique, le développement d'un médicament passe par 4 phases d'études cliniques
  - Phase I: tolérance et pharmacocinétique
  - Phase II: efficacité du produit et posologie
  - Phase III: efficacité du traitement vs placebo, rapport risque/bénéfice
  - Phase IV: suivi du produit après mise sur le marché.
- Les **contraintes réglementaires** sur l'étude sont les **mêmes** (c'est pour l'essentiel la protection du sujet qui les suscitent et non le produit lui-même)
- Les **contraintes scientifiques et méthodologiques** (critères de qualité permettant de se fier au résultat) sont les **mêmes**
- Les **populations** sont **différentes** : on travaille le plus souvent en nutrition sur des volontaires sains dont il faut montrer qu'il vont « mieux que bien »...
- Les **produits** sont **différents**
  - Pas de question de toxicité (pas d'étude de tolérance-phase I)

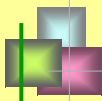


Difficulté à avoir de vrais placebo

## Exemple d'étude clinique:

Détermination de l'index glycémique et de la réponse insulinémique de 3 produits alimentaires chez le volontaire sain





## Les principaux critères d'inclusion

- Hommes
- Age : 18-30 ans Index de masse corporelle (IMC kg /m<sup>2</sup>) :  
18 < IMC < 25
- Considéré comme sain à l'interrogatoire médical
- Glycémie à jeun, cholestérolémie et triglycéridémie normales
- Bilan biologique normal (NFS-plaquettes et biochimie : ASAT, ALAT et Gamma GT)
- Pas d'allergie au blé
- Personne assujettie à un régime de sécurité sociale



## Calendrier de la réalisation de l'étude

Année 2005

En mois

01 02 03 04 05 06 07 08 09

Montage dossier CCPPRB



Sélection des volontaires



Période expérimentale



Dosages glycémies



Dosages insulinémies

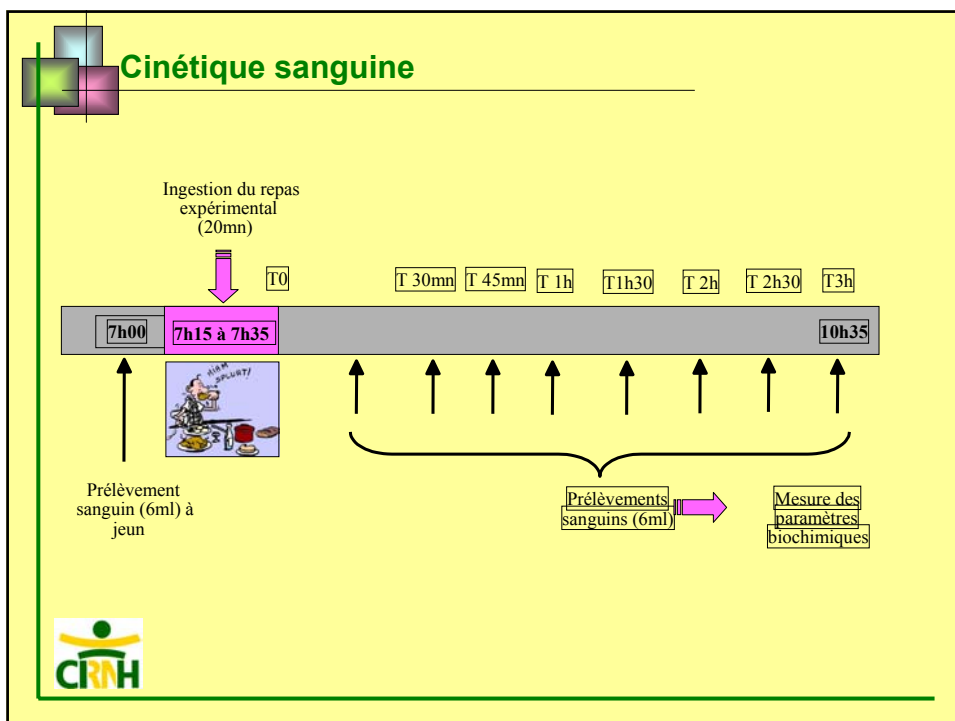
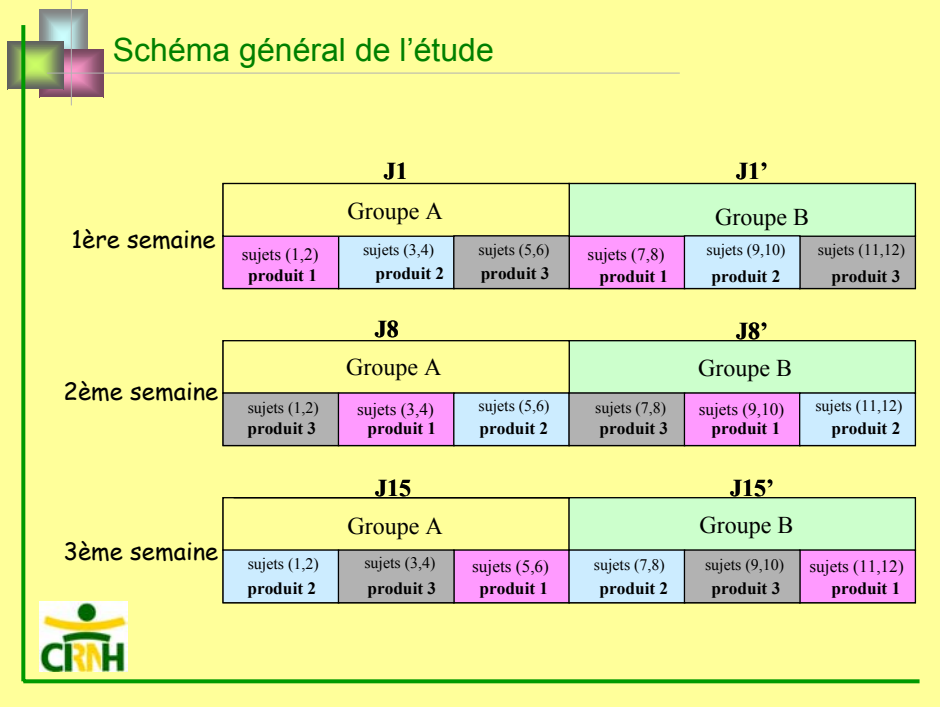


Dosages biochimiques

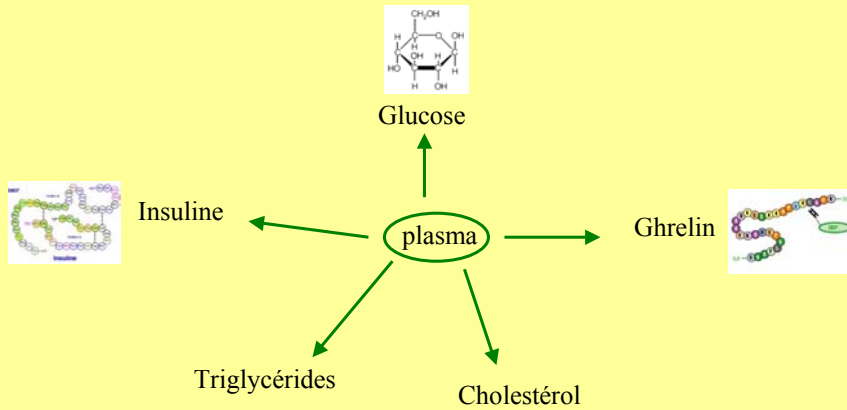


Analyses statistiques



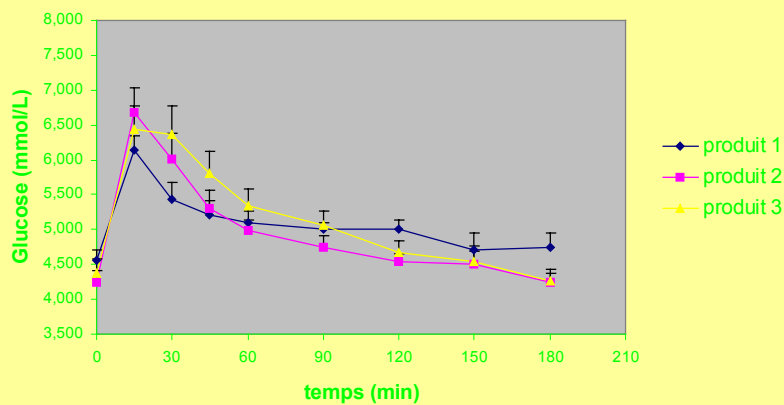


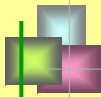
## Paramètres mesurés



## Principaux résultats

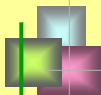
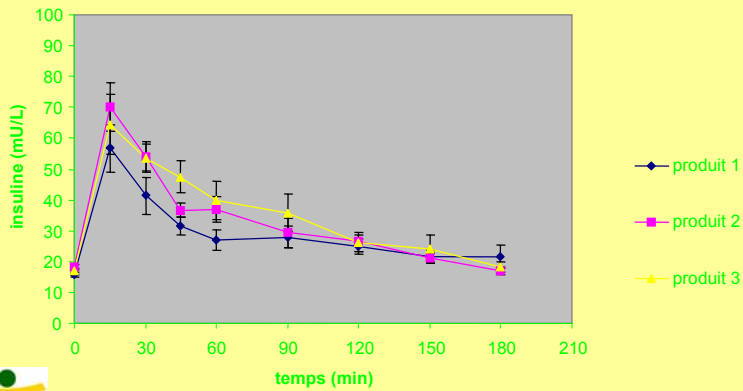
### Glycémie





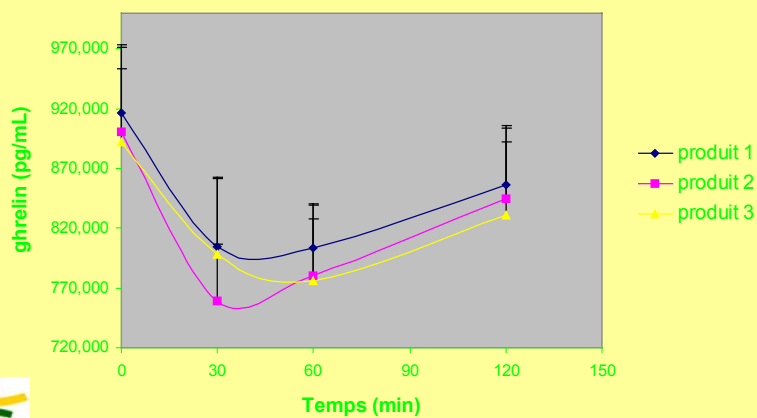
## Principaux résultats

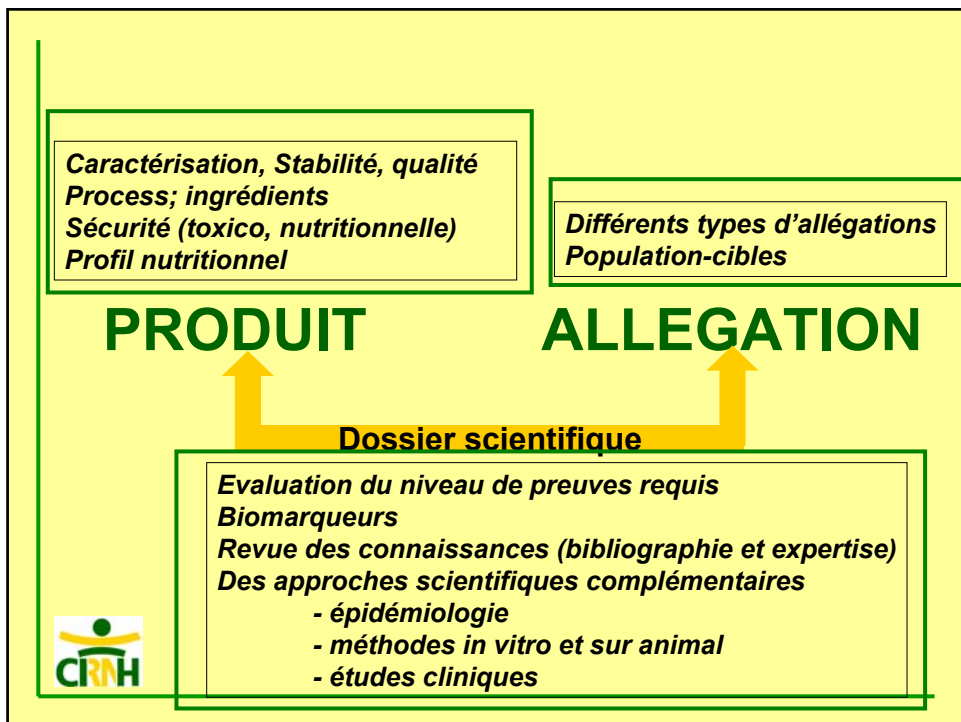
### Insulinémie



## Principaux résultats

### Ghrelinémie





## **En conclusion générale, construire une allégation c'est :**

- Connaître son produit
- Connaître la science autour de l'effet étudié
- Réfléchir et construire son plan d'action
- Evaluer les coûts, délais et moyen
- S'entourer de professionnels compétents
- Travailler selon les meilleures pratiques

